

**IN - VIVO - TESTUNG DER ZELLVERMITTELTEN
IMMUNABWEHR MIT DER
DINITROCHLORBENZOL - KONTAKTALLERGISIERUNGSZEIT
(DNCB - KAZ) UND DEM MULTITEST MERIEUX.**

Vergleichende Untersuchungen an
36 Hämodialysepatienten und 11 Patienten
mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV - Infektion

LUDWIG AICHNER

1987

Disbui.

München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0088

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

IN-VIVO-TESTUNG DER ZELLVERMITTELTEN IMMUNABWEHR MIT DER
DINITROCHLORBENZOL-KONTAKTALLERGISIERUNGSZEIT (DNCB-KAZ)
UND DEM MULTITEST MERIEUX.

Vergleichende Untersuchungen an 36 Hämodialysepatienten
und 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach
HIV-Infektion

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Aichner

aus Reisbach

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. G. Burg

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco
2. Prof. Dr.med. H.J. Gurland

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1987

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELE DER ARBEIT	1
1.1	In-vivo-Testung der zellvermittelten Immunität	1
1.2	Immunstatus bei Dialysepatienten	4
1.3	Klinischer Verlauf des erworbenen Immundefekts nach HIV-Infektion.	5
1.4	Ziele der Arbeit	7
2	MATERIAL UND METHODEN	9
2.1	Patientengut	9
2.1.1	Hämodialysepatienten	9
2.1.2	Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV-Infektion	10
2.2	Materialien und Testdurchführung	11
2.2.1	DNCB-Kontaktallergisierungszeit	11
2.2.2	Multitest Merieux	13
2.3	Statistische Methoden	15
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Hämodialysepatienten	16
3.1.1	Häufigkeitsverteilung und Mittelwert der DNCB-Kontaktallergisierungszeit (DNCB-KAZ)	16

3.1.2	Altersabhängigkeit der DNCB-KAZ	18
3.1.3	Geschlechtsabhängigkeit der DNCB-KAZ	18
3.1.4	Abhängigkeit der DNCB-KAZ von der Dialysedauer	19
3.1.5	Vergleich von DNCB-KAZ und DNCB- Schwellentestung	19
3.1.6	Häufigkeitsverteilung und Mittelwert des Multitest Merieux-Scores	21
3.1.7	Altersabhängigkeit des Multitest Merieux- Scores	23
3.1.8	Geschlechtsabhängigkeit des Multitest Merieux-Scores	23
3.1.9	Abhängigkeit des Multitest Merieux- Scores von der Dialysedauer	24
3.1.10	Statistischer Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest Merieux-Score	24
3.2	Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV-Infektion	26
3.2.1	Häufigkeitsverteilung und Mittelwert der DNCB-KAZ	26
3.2.2	Altersabhängigkeit der DNCB-KAZ	28
3.2.3	Häufigkeitsverteilung und Mittelwert des Multitest Merieux-Scores	28
3.2.4	Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest Merieux-Score	28
3.2.5	Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und T4/T8-ratio	31
3.3	Vergleich der mittleren DNCB-KAZ zwischen Dialyse-, Melanom- und LAS-Patienten	32
3.4	Vergleich der Score-Mittelwerte beim Multi- test Merieux zwischen Dialysepatienten, LAS-Patienten und gesunden Kontrollgruppen	34

4.1	Immunstatus bei Dialysepatienten	35
4.1.1	Infektanfälligkeit von Patienten mit chronischem Nierenversagen und von Hämodialysepatienten	35
4.1.2	Einfluß der Dauerhämodialyse auf den Immun- status von Patienten mit chronischer Urämie	36
4.1.3	Bedeutung immunologischer Untersuchungen an Dialyse- und Transplantationspatienten	38
4.1.4	Frühere Untersuchungen des Immunstatus bei Urämie- und Dialysepatienten und ihre Ergebnisse	40
4.1.4.1	Testung des humoralen Immunsystems	40
4.1.4.2	Lymphozytenzahl	41
4.1.4.3	Lymphozytenstimulationstest (Lymphozytentransformationstest)	41
4.1.4.4	Gemischte Lymphozytenkultur (MLC)	42
4.1.4.5	In-vivo-Testung der allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ mit Recallantigenen	42
4.1.4.6	Multitest Merieux	44
4.1.4.7	Dinitrochlorbenzol	45
4.1.5	Vergleich der DNCB-KAZ zwischen Hämodialyse- und Melanompatienten - Abhängigkeit der KAZ von der Dialysedauer	47
4.1.6	Korrelation zwischen DNCB-KAZ, DNCB- Schwellentestung und Multitest Merieux	50
4.2	Immunstatus bei LAS-Patienten	51
4.2.1	Vergleich der DNCB-KAZ zwischen LAS- und Melanompatienten	55
4.2.2	Korrelation zwischen DNCB-KAZ, Multitest Merieux und T4/T8-ratio	56

4.3	Abhängigkeit von DNCB-KAZ und Multitest Merieux vom Alter bei Dialyse- und LAS-Patienten	57
5	SCHLUSSFOLGERUNG	60
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	65
8	ANHANG	91

Abkürzungen

AIDS	= Acquired immune deficiency syndrome
Con A	= Concanavalin A
DCH	= Delayed cutaneous hypersensitivity
DNCB	= Dinitrochlorbenzol
DNCB-KAZ	= Dinitrochlorbenzol- <u>K</u> ontakt <u>a</u> llergisierungs <u>z</u> eit
DNFB	= Dinitroflourbenzol
EDTA	= European Dialysis and Transplant Association
HIV	= Human-immunodeficiency-virus
HP	= Hewlett-Packard
HTLV-III	= Humanes T-Zell-lymphotropes Retrovirus Typ III
I.E.	= Internationale Einheit
Ig	= Immunglobulin
IL-2	= Interleukin 2
ISB	= Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik
KfH	= Kuratorium für Heimdialyse
KLH	= Keyhole-limpet-hämocyanin (Hämocyanin von der Nephfschnecke)
k.p.R.	= keine positive Reaktion
LAS	= Lymphadenopathiesyndrom
LAV	= Lymphadenopathie-assoziiertes Virus
M.-E.	= Merieux-Einheit
MLC	= Mixed lymphocyte culture
n	= Fallzahl
NK-	= Natural killer-
PHA	= Phytohämagglutinin
PPD	= Purified protein derivative
Rxy	= Korrelationskoeffizient
s=Std.Abw.	= Standardabweichung
SK-SD	= Streptokinase-Streptodornase

1 EINLEITUNG UND ZIELE DER ARBEIT

1.1 In-vivo-Testung der zellvermittelten Immunität

Das menschliche Immunsystem ist mit Hilfe komplexer humoraler und zellulärer Mechanismen in der Lage, in den Körper eingedrungene Fremdstrukturen als solche zu erkennen und sie antigenspezifisch zu zerstören und zu eliminieren.

Die Beurteilung der humoralen Immunreaktivität ist relativ einfach und erfolgt meist durch quantitative Bestimmung der Plasma-Immunglobuline verschiedener Klassen, z.B. mit Hilfe der radialen Immundiffusion, durch quantitatives Erfassen einzelner Komponenten des Komplementsystems oder durch die Bestimmung der Titer spezifischer Antikörper gegen häufig verbreitete Antigene (74,144). Viele dieser Methoden sind schon seit längerem feste Bestandteile der klinischen Routinediagnostik.

Die in-vitro-Beurteilung der zellvermittelten Immunität ist mit wesentlich größeren Problemen verbunden. Erst durch neue Erkenntnisse der Immunologie konnte sie im Laufe der letzten 10-15 Jahre in die klinische Labordiagnostik eingeführt werden.

Heute steht zwar eine Fülle von in-vitro-Tests zur Verfügung (77,89,145), alle derartigen Tests sind jedoch mit erheblichen Nachteilen sowie mit hohem zeitlichen, materiellen und finanziellen Aufwand verbunden. Es werden außerdem nur Zahl, Verteilung und Funktionsfähigkeit einzelner Gruppen immunkompetenter Zellen erfaßt. Eine globale Bewertung des aktuellen Funktionszustandes der zellvermittelten Immunreaktivi-



tät erfolgt nicht. Die Schwankungen der Ergebnisse von Normalperson zu Normalperson und von Labor zu Labor sind nicht unerheblich, so daß im Einzelfall nur schwere Immundefekte aufgedeckt werden können (145).

Durch in-vivo-Testmethoden werden derartige Probleme zu einem großen Teil umgangen. Diese Testverfahren beruhen auf der Erkenntnis, daß die Auslösung einer Hautreaktion vom verzögerten Typ ("delayed cutaneous hypersensitivity = DCH") nicht nur Rückschlüsse auf die bestehende Bereitschaft zur allergisch hyperergischen Reaktion erlaubt, sondern darüber hinaus etwas über den antibakteriellen und antiviralen Immunstatus aussagt (65,74). Seit der Beschreibung der Tuberkulinreaktion durch Robert Koch ist die Diskussion um die kausale Bedeutung der Reaktion vom verzögerten Typ für die Abwehr nie verstummt. In jüngerer Zeit ermöglichte der Einsatz klonierter T-Zelllinien den formalen Beweis der Identität der T-Zellpopulationen, die antibakteriellen Schutz und verzögerte Allergie vermitteln (65).

Die Hautreaktion wird durch intra- oder epidermale Applikation von Antigenen ausgelöst. Es handelt sich dabei entweder um Antigene, gegen die das Immunsystem mit großer Wahrscheinlichkeit bereits früher sensibilisiert wurde (sog. "recall-Antigene"), oder um Antigene, die dem Immunsystem unbekannt sind (sog. Neoantigene) und bei denen zur Auslösung der Reaktion erst eine Sensibilisierung erfolgen muß.

Die meisten dieser Tests haben den Nachteil einer ungenügenden Standardisierung der Antigene und der Applikation.

Besserung in dieser Hinsicht brachte der vom Institut Merieux entwickelte MULTITEST MERIEUX. Mit Hilfe eines Stempels werden hier 7 verschiedene Recallantigene

gleichzeitig intrakutan appliziert. Für die quantitative Auswertung ermittelt man Zahl und Durchmesser der nach 48 Stunden entstandenen Indurationen.

Der Multitest Merieux hat sich in den letzten Jahren in zahlreichen klinischen Anwendungsbereichen als einfache, weitgehend standardisierte Methode zur Beurteilung des efferenten Schenkels (= Auslöse-, Effektorphase (85)) der zellvermittelten Immunität bewährt (74).

Die Anwendung von Neoantigenen (Dinitrochlorbenzol (DNCB), Dinitroflourbenzol (DNFB), Pikrat u.a.) erfolgt bei den bisher vorgeschlagenen Testverfahren nach einem einheitlichen Grundschemata:

Durch einmalige epikutane Applikation einer meist sehr hohen, toxischen Antigendosis versucht man eine Sensibilisierung zu erreichen. Erst nach einem fixen Intervall wird der Eintritt der Sensibilisierung durch den Versuch einer Auslösereaktion überprüft. Die dazu nötige Schwellenkonzentration bzw. die Stärke der Reaktion werden als Maß für den Funktionszustand des Immunsystems verwendet.

Diese Testverfahren erfassen zwar sowohl den afferenten (= Sensibilisierungs-, Induktionsphase (85)) als auch den efferenten Schenkel der Immunabwehr, eine Beurteilung der afferenten Komponente ist jedoch nur sehr eingeschränkt möglich. Da es sich nämlich bei den verwendeten Antigenen um sehr starke Kontaktallergene handelt, und sehr hohe, toxische Dosen appliziert werden, erfolgt die Sensibilisierung bei fast 100% aller getesteten Personen.

Vor allem zur Testung mit DNCB wurden von zahlreichen Autoren Standardmethoden nach dem obigen Schema vorgeschlagen (13,25,32,33,44,50,52,89,131,138,139).

Zur exakteren Quantifizierung auch des afferenten Schenkels entwickelten Burg und Przybilla ein Verfahren, bei welchem der Hauptakzent auf der Zeitdauer des Sensibilisierungsvorganges und der Auslösereaktion liegt (26,123,124). Man appliziert täglich eine bestimmte Menge DNCB epikutan. Das Zeitintervall vom Beginn der Applikation bis zum Auftreten einer allergischen Reaktion wird als DNCB-KONTAKTALLERGISIERUNGS-ZEIT (Einheit:Tage) bezeichnet.

Nach der tierexperimentellen Erprobung an Meerschweinchen (178) wandte Bogner dieses Verfahren erstmals bei einem größeren menschlichen Kollektiv (115 Patienten mit malignem Melanom) an (14).

1.2 Immunstatus bei Dialysepatienten

Als Hume und Merill in den Jahren 1951-1953 ihre ersten Nierentransplantationen an Menschen durchführten, waren sie überrascht von der relativ hohen Überlebensrate funktionierender Transplantate (73). Während alle experimentellen Transplantate bei Hunden trotz immunsuppressiver Therapie die Urinausscheidung nach 7 Tagen einstellten, funktionierten bei urämischen Patienten 4 von 9 Transplantaten noch mehrere Wochen lang. Diese Beobachtung initiierte verschiedene tierexperimentelle Studien, bei welchen die Überlebensraten von Haut-, Nieren- und Herztransplantaten zwischen gesunden und urämischen Tieren verglichen wurden (36,40, 101,112,155,159). Die Transplantate überlebten durchwegs bei urämischen Tieren wesentlich länger.

Patienten mit chronischer Urämie leiden häufig unter einem Defekt des Immunsystems, wobei hauptsächlich die zelluläre Immunität beeinträchtigt zu sein scheint, da

die Transplantatabstoßung überwiegend auf zellulären Mechanismen beruht (24,95). Durch Hämodialyse wird diese Schwäche nur geringfügig oder überhaupt nicht beeinflusst (11,17,115,143.)

So günstig eine verminderte Abwehrlage auch für eine Transplantation sein mag, so ist sie doch ansonsten von Nachteil. Vor allem die erhöhte Infektanfälligkeit von Dialysepatienten stellt ein Problem dar (74,146).

1.3 Klinischer Verlauf des erworbenen Immundefekts nach HIV-Infektion

Im Jahre 1980 wurde in den USA erstmals ein neues, schleichend verlaufendes Krankheitsbild beobachtet, das in erster Linie durch eine schwere, irreversible Störung des Immunsystems gekennzeichnet ist (58,103). Der Immundefekt begünstigt nicht beherrschbare, häufig letale Infektionen mit opportunistischen Erregern und Parasiten. Daneben werden unterschiedliche Tumoren - insbesondere das sog. Kaposi-Sarkom- und, seltener, Encephalopathien beobachtet. Dieses epidemisch auftretende neue Syndrom wurde als "erworbenes Immundefekt-Syndrom" (acquired immune deficiency syndrome), AIDS, bezeichnet.

1983 isolierten in Paris Montagnier und seine Mitarbeiter ein Retrovirus aus einem AIDS-Patienten (7). Sie gaben ihm den Namen "Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV)". 1984 isolierten Gallo et al. in den USA ebenfalls ein Retrovirus aus mehreren AIDS-Patienten. Sie bezeichneten es als "Humanes T-Zell-lymphotropes Retrovirus Typ III (HTLV-III)" (53,121). Die genannten Viren erwiesen sich später als identisch und gelten

heute als die Erreger von AIDS. Im neueren Schrifttum wird meist die Abkürzung HIV (Human-Immunodeficiency-Virus) verwendet (34).

Zielzellen des Virus sind in erster Linie die T-Helfer-Lymphozyten des Immunsystems. In geringerem Ausmaß werden aber auch andere Zellsysteme (Gliazellen, Makrophagen u.a.) befallen (70).

Der klinische Ablauf der Infektion kann vereinfacht in 3 Phasen eingeteilt werden (10,23,70,71):

In der Monate bis Jahre dauernden Inkubations- bzw. Latenzphase sind die Erreger direkt oder indirekt im Blut nachweisbar, während ansonsten klinisch meist noch keine Auffälligkeiten erkennbar sind.

Der Prozentsatz der Infizierten, bei denen die Krankheit in die zweite Phase übertritt, ist noch unbekannt.

Das Krankheitsbild des 2. Stadiums wird als Lymphadenopathiesyndrom (LAS) bezeichnet. Es ist charakterisiert durch persistierende (>3-4 Monate), generalisierte Lymphknotenschwellungen (an mindestens 2 verschiedenen Körperstellen, die Inguinalregion ausgenommen) sowie durch sogenannte unspezifische Symptome. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind dies: vermehrter Nachtschweiß, Fieberschübe bzw. subfebrile Temperaturen ohne erkennbare Ursache, Diarrhöen, Gewichtsabnahme.

Außerdem werden multiple muko-kutane Effloreszenzen (z.B. Soor, Herpes simplex, Zoster, Pyodermien) beobachtet (23). In der Regel findet sich eine Inversion des T4-Helfer-/T8-Suppressorlymphozyten-Quotienten. Häufig besteht als Zeichen der Lymphoproliferation eine Leukozytose. Die Immunglobuline im Serum, besonders IgG und IgA, sind leicht erhöht (10, 70). Auch das hämatopoetische System kann geschädigt sein (23,142).

Das manifest erworbene Immundefektsyndrom (3.Phase) wird klinisch durch ein buntes Bild schwerwiegender Komplikationen der Abwehrschwäche bestimmt.

Rezidivierende Infekte mit opportunistischen Erregern und/oder Neoplasien (Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome) führen letztlich immer zu einem letalen Ausgang. Labordiagnostisch machen Lymphopenie, extrem niedriger T4/T8-Quotient, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie das Ausmaß des Defekts deutlich (23).

1.4 Ziele der Arbeit

Die zellvermittelte Immunabwehr spielt bei zahlreichen Krankheitsbildern eine entscheidende Rolle. So erfolgt bei den meisten Virusinfektionen, bei den fakultativ intrazellulären bakteriellen, bei fungalen und protozoalen Infektionen, bei Kontaktdermatitiden und bei der Transplantatabstoßung die Abwehr in erster Linie auf zellulärer Ebene (69,75,95,132).

Burg und Przybilla entwickelten ein in der Anwendung einfaches, standardisiertes Testverfahren zur in-vivo-Testung der zellvermittelten Immunreaktivität, die sog. Dinitrochlorbenzol-Kontaktallergisierungszeit (DNCB-KAZ) (26,123,124). Bogner ermittelte erstmals bei einem größeren menschlichen Kollektiv (115 Patienten mit malignem Melanom) Mittelwerte und andere Parameter des Tests (14).

Man geht davon aus, daß das zelluläre Immunsystem von Hämodialyse- und LAS-Patienten einen Defekt aufweist. Deswegen stellten diese Patienten zwei interessante Kollektive für eine weitere Anwendung der DNCB-KAZ dar. Um die Testergebnisse besser beurteilen zu können, wurde simultan eine andere standardisierte in-vivo-Testmethode, der Multitest Merieux, angewendet.

Im einzelnen verfolgten die Untersuchungen dabei folgende Ziele:

1. DNCB-KAZ: Bestimmung von Mittelwert und Altersabhängigkeit bei beiden Patienten-
gruppen. Untersuchung der Abhängigkeit vom
Geschlecht und von der Dialysedauer, sowie
Bestimmung des Kontaktallergieschwellenwertes
bei den Hämodialysepatienten.
2. MULTITEST MERIEUX: Bestimmung von Mittelwert
und Altersabhängigkeit des Scores bei beiden
Versuchsgruppen. Untersuchung der Abhängigkeit
vom Geschlecht und von der Dialysedauer bei
den Hämodialysepatienten.
3. Vergleich der Ergebnisse der beiden Testver-
fahren.
4. Vergleich der Mittelwerte der DNCB-KAZ zwischen
Dialyse-, LAS- und Melanompatienten.
5. Vergleich der Score-Mittelwerte beim Multitest
Merieux zwischen Dialysepatienten, LAS-
Patienten und gesunden Kontrollgruppen.
6. Beurteilung der DNCB-KAZ.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientengut

2.1.1 Hämodialysepatienten

Die Untersuchungen wurden an 36 Hämodialysepatienten im Zeitraum von August 1985 bis Oktober 1985 durchgeführt. Die chronische Hämodialyse erfolgte bei 22 Patienten in der Dialyseabteilung und im Kuratorium für Heimdialyse am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching sowie bei 14 Patienten im Kuratorium für Heimdialyse am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing. Die Patienten mußten sich 3mal wöchentlich für jeweils 3-5 Stunden der Dialyse unterziehen. Tabelle 1 gibt Auskunft darüber, seit wievielen Jahren die einzelnen Patienten dialysepflichtig waren.

Dialyse seit (Jahre)	bis 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patientenzahl absolut	11	6	7	3	1	2	3	1	1	1
relativ (%)	31	17	19	8	3	6	8	3	3	3

Tabelle 1: Dauer der Dialysepflicht der Testpersonen
in Jahren, absolute und relative (%)
Anzahl der Patienten

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 45,3 (Standardabweichung $s = 11.1$) Jahre, wobei zum Zeitpunkt der Sensibilisierung der jüngste Patient 25, der älteste 67 Jahre alt war.

Das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen betrug 24:12.

Alle Patienten waren für die Transplantation einer Fremdniere vorgesehen und standen auf der Warteliste des Transplantationszentrums am Universitätsklinikum Großhadern.

2.1.2 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV-Infektion

Die beiden Testverfahren wurden bei 11 HIV-positiven, männlichen Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom angewandt. Die Testung erfolgte im Zeitraum von November 1985 bis Februar 1986 im Rahmen der ambulanten Untersuchung und Betreuung in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Alle Infizierten waren homosexuell und/oder drogenabhängig.

Das Durchschnittsalter der Erkrankten betrug 36,9 ($s = 6,1$) Jahre, wobei der jüngste Patient 27 der älteste 47 Jahre alt war.

2.2 Materialien und Testdurchführung

2.2.1 DNCB-Kontaktallergisierungszeit

Es wurde 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol in Salbenform appliziert. Als Salbengrundlage diente Eucerin anhydricum. Folgende DNCB-Konzentrationen kamen zur Anwendung: 2 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,005 %, 0,002 % und 0,001 %. Zur leichteren Handhabung der Salben dienten Einmalspritzen zu 5 ml und 20 ml der Firma Braun Melsungen AG. DNCB-Salbe 0,05 % wurde mit Hilfe von OMNIFIX 1 ml Tuberkulinspritzen der Firma Braun dosiert. Den drogenabhängigen Patienten wurde aus prophylaktischen Gründen die Salbe nicht in Tuberkulinspritzen sondern in kleinen Plastikdöschen mit nach Hause gegeben. Appliziert wurde die Salbe auf Finn Chamber Epikutantestpflastern der Firma Epitest Ltd Oy, Helsinki.

Zur Sensibilisierung wurde am Oberarm ein Pflaster mit ca 5 mg 2%iger DNCB-Salbe aufgeklebt. Dieses Pflaster verblieb für zwei Tage auf der Applikationsstelle.

Danach wurde es entfernt und durch ein anderes mit ca 5 mg 0,05%iger DNCB-Salbe auf den ipsilateralen Unterarm (Beugeseite) ersetzt. Den Patienten wurden 0,05%ige DNCB-Salbe in einer Tuberkulinspritze (bzw. in einem Plastikdöschen) sowie eine ausreichende Anzahl von Testpflastern mitgegeben. Die Patienten wurden angewiesen, den Applikationsort nicht mit Wasser zu benetzen und das Plaster täglich an derselben Stelle zu erneuern. Sie sollten dazu jeweils ein etwa glasstecknadelkopfgroßes Stück (=ca 5 mg) Salbe auf das Plaster geben. Die DNCB-Applikation

sollte beim Auftreten einer lokalen Reaktion (deutliche Rötung, starker Juckreiz) sofort beendet werden. Die Patienten wurden gebeten, Art und Zeitpunkt der Reaktion zu protokollieren und sich umgehend zur Beurteilung der Reaktion wiedervorzustellen. Diese Anweisungen erhielten die Patienten in Form eines Merkblatts auch schriftlich (siehe Anhang I). Zusätzlich wurden sie darin über die im Umgang mit DNCB nötigen Vorsichtsmaßnahmen unterrichtet.

Die Kontaktallergisierungszeit (KAZ) ergab sich aus der Zeit zwischen erster DNCB-Applikation und dem Auftreten der kontaktallergischen Reaktion. Bewertet wurden die Reaktionen nach den üblichen Kriterien für Epikutantestungen (6,21).

Bei 34 Dialysepatienten (zwei verweigerten die Testung) wurde zusätzlich eine Woche nach Auftreten der lokalen Reaktion eine Schwellentestung durchgeführt. Dazu wurden absteigende Konzentrationen von DNCB-Salbe (0,04 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,005 %, 0,002 %, 0,001 %) mit Epikutantestpflastern nebeneinander an der Beugeseite eines Unterarms (ipsilateral zur DNCB-KAZ-Testung) aufgebracht und mit wasserfestem Stift markiert. Die Pflaster wurden 48 Stunden am Applikationsort belassen und dann vom Patienten selber entfernt. 24 Stunden später erfolgte die Beurteilung nach den üblichen Kriterien für Epikutantestungen (6,21).

Als Schwellenkonzentration wurde die jeweils niedrigste Konzentration mit eindeutig positiver Reaktion gewertet.

2.2.2 Multitest Merieux

Der Multitest Merieux ist ein industriell produziertes (Institut Merieux GmbH, Norderstedt), gebrauchsfertiges Testsystem. Mit Hilfe eines Teststempels werden gleichzeitig 7 Recallantigene und eine Kontrolllösung intrakutan appliziert (74).

Der aus Methyl-Polymetacrylat hergestellte Stempel besteht aus 8 mit den Testsubstanzen benetzten "Multi-puncture"-Köpfen zu je 9 Spitzen, die auf einem Trägerbalken befestigt sind.

7 Testköpfe enthalten je einen Tropfen (0,03ml) in Glycerin (70%ig) gelöstes Antigen. Die Kontrolle enthält nur Glycerin.

Die Antigene sind wie folgt standardisiert (74):

1. Tetanus-Toxoid 550.000 Merieux-Einheiten/ml*
2. Diphtherie-Toxoid 1.100.000 M.-E./ml*
3. Streptokokken-Antigen** 2.000 M.-E./ml*
4. Alttuberkulin 300.000 I.-E./ml***
5. Glycerin-Kontrolle (70%ige wässrige Lösung)
6. Candida albicans-Antigen** 2.000 M.-E./ml*
7. Trichophyton mentagrophytes-Antigen** 150 M.-E./ml*
8. Proteus mirabilis-Antigen** 150 M.-E./ml*

* Eine Merieux-Einheit (M.-E) entspricht einer bestimmten Menge des Antigens, die regelmäßig zu einer Hautreaktion vom verzögerten Typ bei sensibilisierten Meerschweinchen führt.

** inaktivierte Extrakte des Antigens

*** I.E. = Internationale Einheiten (Tuberkulin)

Die Applikation des Tests erfolgte simultan zur DNCB-Sensibilisierung auf der Beugeseite des zur DNCB-Anwendung kontralateralen Oberarms. Abgelesen wurde der Test nach 48 Stunden gleichzeitig mit der Abnahme des DNCB (2 %)-Plasters.

Eine Reaktion wurde dann als positiv angesehen, wenn der Durchmesser der erzeugten Induration (nicht der Rötung!) größer als 2 mm war. Ermittelt wurden sowohl die Anzahl der positiven Reaktionen als auch die jeweilige Gesamtsumme der Durchmesser der positiven Reaktionen in mm ("Score").

Die statistischen Auswertungen und Vergleiche erfolgten ausschließlich anhand des Scores.

Multizentrische, multinationale Studien an 968 Personen ergaben folgende Score-Normalwerte (74):

Männer: 21,0 (mm), (s= 8,9)

Frauen: 15,4 (mm), (s= 7,3)

Aufgrund der Abhängigkeit des Scores vom Geschlecht mußten die statistischen Auswertungen und Vergleiche des Multitests meist für beide Geschlechter getrennt durchgeführt werden.

Zwischen dem 16. und 65. Lebensjahr ist keine Altersabhängigkeit der Score-Werte gegeben. Lediglich in höherem Alter tritt häufiger eine Verminderung der Reaktivität auf (74).

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte im Rechenzentrum des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München nach statistischer Beratung durch den ISB-Mitarbeiter Herrn Dr. Schreiber.

Es wurden Programme der Hewlett-Packard-Statistik-Bibliothek des ISB für den Hewlett-Packard-Rechner Model 9830 A und für den HP-Plotter Model 9862 A verwendet (148).

3 ERGEBNISSE

3.1 Hämodialysepatienten

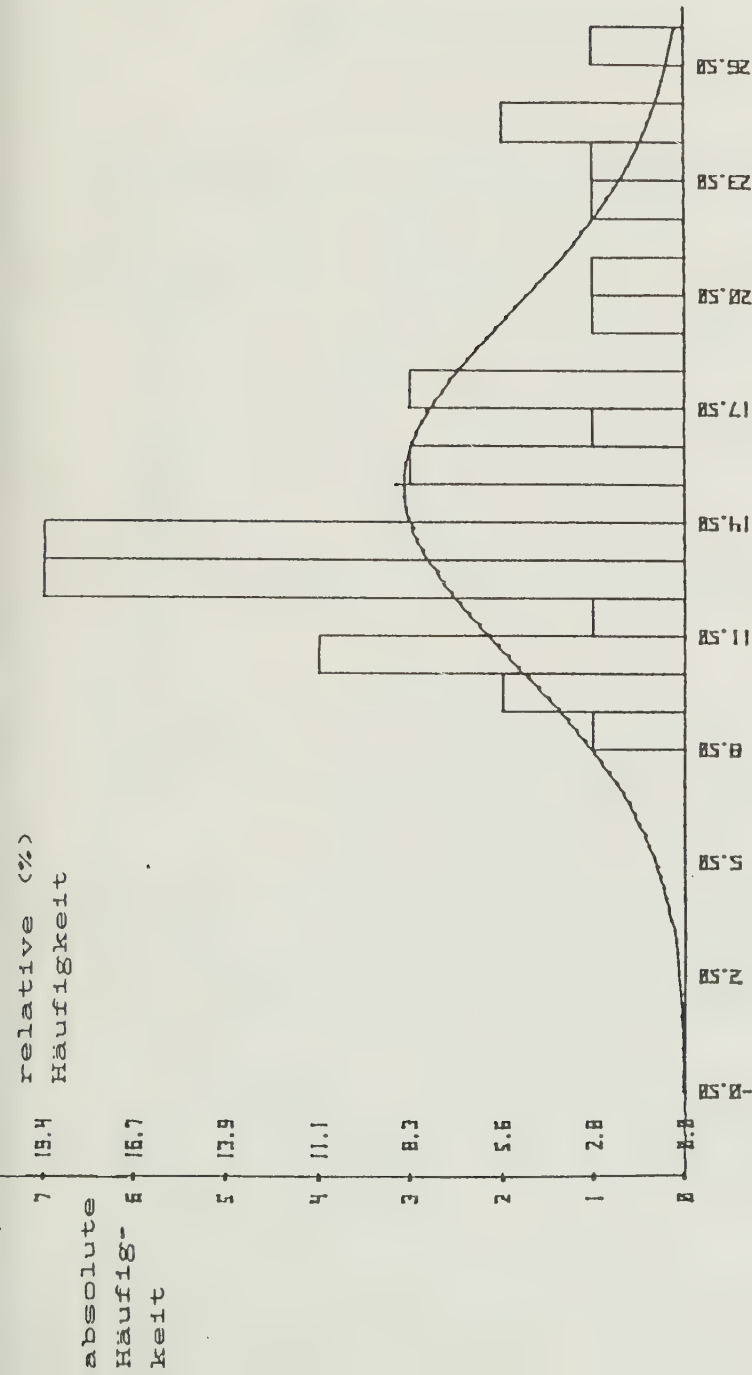
3.1.1 Häufigkeitsverteilung und Mittelwert der DNCB-Kontaktallergisierungszeit (DNCB-KAZ)

Bei den 36 Dialysepatienten ergab sich für die DNCB-KAZ ein Mittelwert von 15,5 ($s = 4,7$) Tagen. Die kürzeste Allergisierungsdauer betrug 9 Tage, die längste 27 Tage.

Die jeweilige Häufigkeit der aufgetretenen Werte geht aus Tabelle 2 hervor. Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der DNCB-KAZ.

DNCB-KAZ (Tage)	Häufigkeit absolut	relativ (%)
9	1	2,8
10	2	5,6
11	4	11,1
12	1	2,8
13	7	19,4
14	7	19,4
15	0	0,0
16	3	8,3
17	1	2,8
18	3	8,3
19	0	0,0
20	1	2,8
21	1	2,8
22	0	0,0
23	1	2,8
24	1	2,8
25	2	5,6
26	0	0,0
27	1	2,8

Tabelle 2: Bei 36 Dialysepatienten aufgetretene Kontaktallergisierungszeiten und ihre Häufigkeit (absolut und relativ)



DNCB-KAZ [Tage]

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der DNCB-KAZ bei 36 Hämodialysepatienten

3.1.2 Altersabhängigkeit der DNCB-KAZ

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der DNCB-KAZ-Ergebnisse vom Alter der Dialysepatienten wurde die "Polynomiale Regression" (148) der Wertepaare DNCB-KAZ (Tage) und Alter (Jahre) berechnet. Es ergab sich eine statistisch signifikante ($p < 0,01$ für $n = 36$) lineare Korrelation der beiden Variablen. Es läßt sich folgender formelmäßiger Zusammenhang angeben:

DNCB-KAZ (Tage) = Alter (Jahre) $\times$ 0,2 + 6,5 (Tage)
(Regressionsgerade: siehe Anhang II)

3.1.3 Geschlechtsabhängigkeit der DNCB-KAZ

Die mittlere KAZ der 24 männlichen Patienten betrug 15,1 ($s = 5,0$) Tage gegenüber 16,4 ($s = 3,9$) Tagen bei den 12 weiblichen Patienten. Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten lag bei 43,8 Jahren, das der weiblichen bei 48,3 Jahren.

Der Unterschied zwischen den mittleren Kontaktallergisierungszeiten ist nicht signifikant (t-Test (127); $p > 0,05$).

Eine Abhängigkeit der DNCB-KAZ vom Geschlecht der Patienten konnte also nicht gefunden werden.

3.1.4 Abhängigkeit der DNCB-KAZ von der Dialysedauer

Die Dialysepatienten wurden entsprechend ihrer Dialysedauer in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Dialysedauer bis 2 Jahre:

17 Patienten (47 %)

Gruppe 2: Dialysedauer über 2 Jahre:

19 Patienten (53 %)

Die mittlere KAZ der Gruppe 1 betrug 13,1 ($s = 2,6$) Tage, die der Gruppe 2 17,7 ($s = 5,1$) Tage. Der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten ist signifikant ("t-Test für ungleiche Varianzen" (148); $p < 0,002$). Es besteht also eine positive Korrelation zwischen Dialysedauer und DNCB-KAZ.

3.1.5 Vergleich von DNCB-KAZ und DNCB-Schwellen- testung

Von den 34 (2 Probanden verweigerten die Testdurchführung) getesteten Dialysepatienten zeigten neun (=26,5%) bei keiner der Schwellenkonzentrationen eine eindeutig positive Reaktion.

Tabelle 3 gibt die Häufigkeiten der einzelnen aufgetretenen Schwellenkonzentrationen wieder.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen DNCB-KAZ und Schwellentestung erfolgte entsprechend den DNCB-Schwellenkonzentrationen eine Einteilung der Dialysepatienten in zwei Gruppen:

Gruppe 1: "schwach" reagierende Patienten mit hohen Schwellenkonzentrationen oder keiner positiven Reaktion (k.p.R.):
0,04 %, 0,02 %, 0,01 %, k.p.R.

Gruppe 2: "stark" reagierende Patienten mit niedrigen Schwellenkonzentrationen:
0,005 %, 0,002 %, 0,001 %

Für jede der beiden Gruppen wurde der Mittelwert der DNCB-KAZ berechnet:

Gruppe 1: 16,3 (Tage), $s = 4,3$; $n = 19$

Gruppe 2: 15,2 (Tage), $s = 5,3$; $n = 15$

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten (t-Test (127); $p > 0,05$).

Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen von DNCB-KAZ und DNCB-Schwellentest ist nicht gegeben.

DNCB-Schwellen- konzentration	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit (%)
0,04 %	3	8,8
0,02 %	2	5,9
0,01 %	5	14,7
0,005 %	5	14,7
0,002 %	2	5,9
0,001 %	8	23,5
keine Reaktion	9	26,5

Tabelle 3: Häufigkeiten der DNCB-Schwellenkonzentrationen bei 34 Dialysepatienten

3.1.6 Häufigkeitsverteilung und Mittelwert des Multitest Merieux-Scores

Unter den 36 Dialysepatienten wurde ein mittlerer Score von 10.3 ($s= 4,9$) mm ermittelt. Bei den 24 Männern betrug der mittlere Score 12,0 ($s= 3,8$) mm, bei den 12 Frauen 6,9 ($s= 5,3$) mm.

8 männliche Patienten (=33%) reagierten hypoerg (Score<10). Keiner der Patienten war anerg (Score=0) oder hypererg (Score>40). Von den weiblichen Patienten reagierten 4 (=33%) hypoerg (Score<5). Anergie wurde bei einer Frau (=8%), Hyperergie (Score>28) bei keiner Patientin festgestellt. Die Abbildungen 2,3 und 4 geben Auskunft über die absoluten und relativen (%) Häufigkeiten der aufgetretenen Score-Werte.

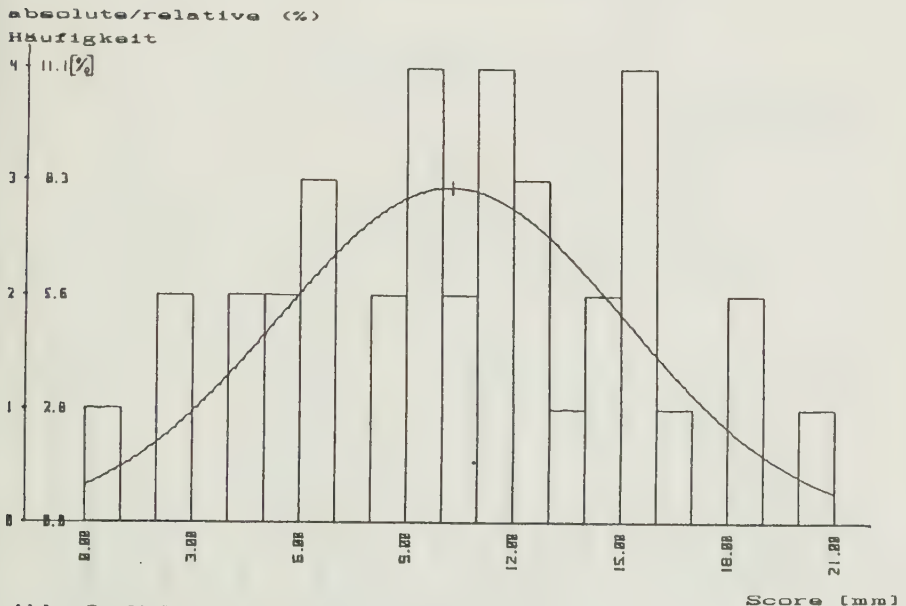


Abb. 2: Multitest-Score Häufigkeitsverteilung bei 36 Dialysepatienten (ohne Differenzierung nach Geschlecht)

absolute/relative (%)

Häufigkeit

4 16,7 [%]

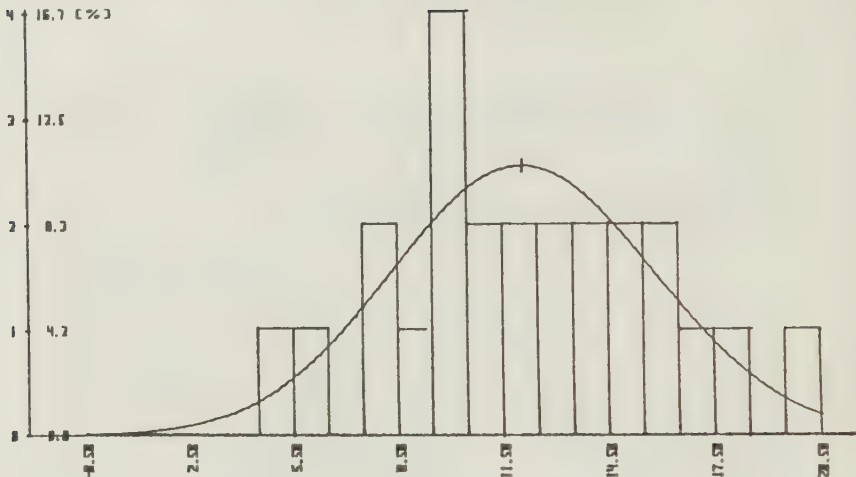


Abb. 3: Multitest-Score Häufigkeitsverteilung bei 24 männlichen Dialysepatienten

Score (mm)

absolute/relative (%)

Häufigkeit

2 16,7 [%]

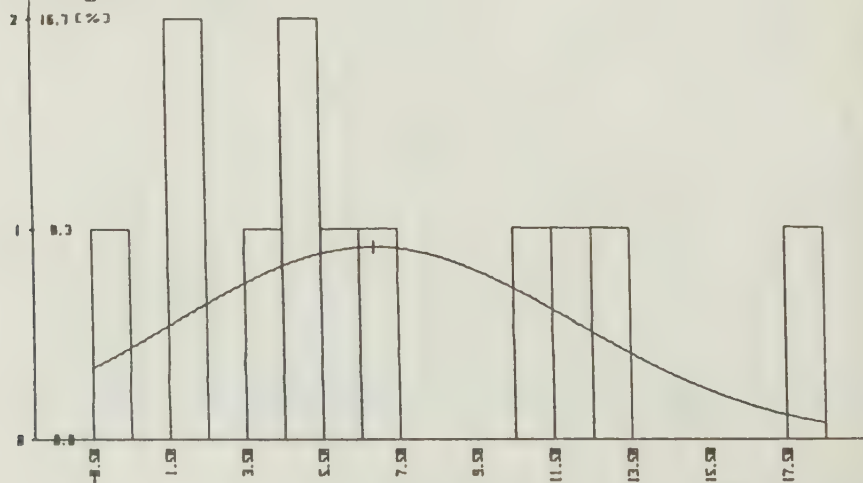


Abb. 4: Multitest-Score Häufigkeitsverteilung bei 12 weiblichen Dialysepatienten

Score (mm)

3.1.7 Altersabhängigkeit des Multitest Merieux-Scores

Aufgrund der Abhängigkeit des Scores vom Geschlecht (74) mußte die statistische Prüfung für die männliche und weibliche Patientengruppe getrennt erfolgen.

Es wurde die Polynomiale Regression (148) der Wertepaare Score (mm) und Alter (Jahre) berechnet. Der Korrelationskoeffizient beträgt bei den männlichen Patienten $-0,14$ ($n=24$) und bei den weiblichen Patienten $+0,48$ ($n=12$). Beide Koeffizienten sind statistisch nicht signifikant von Null verschieden ($p>0,05$). Es besteht keine Korrelation zwischen den Variablen Score und Alter.

(Regressionsgeraden: siehe Anhang III, IV)

3.1.8 Geschlechtsabhängigkeit des Multitest Merieux-Scores

Der mittlere Score der 24 Männer war mit $12,0$ ($s=3,8$) mm signifikant größer als der der 12 Frauen mit $6,9$ ($s=5,3$) mm (t-Test (127); $p<0,01$). Der Score war somit abhängig vom Geschlecht.

3.1.9 Abhängigkeit des Multitest Merieux-Scores von der Dialysedauer

Die Einteilung der 36 Dialysepatienten in zwei Gruppen erfolgte analog zu Kapitel 3.1.4.

Der mittlere Score bei den 17 Patienten mit einer Dialysedauer bis einschließlich 2 Jahre betrug 9,9 ($s=4,8$) mm, der bei den 19 Patienten mit einer längeren Dialysedauer 10,7 ($s=5,1$) mm. Der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten ist nicht signifikant (t-Test (127); $p>0,05$).

Die Dialysedauer hat also keinen Einfluß auf das Ergebnis des Multitest Merieux.

3.1.10 Statistischer Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest Merieux-Score

Die Berechnung der Polynomialen Regression (148) der Wertepaare DNCB-KAZ (Tage) und Score (mm) ergab bei den männlichen Probanden einen Korrelationskoeffizienten von $-0,08$ ($n=24$), bei den weiblichen Patienten einen von $+0,26$ ($n=12$). Beide Koeffizienten und die dazugehörigen Regressionsgeraden (siehe Abb.5 und 6) sind nicht signifikant von Null verschieden ($p>0,05$). Es besteht also keine Korrelation zwischen DNCB-KAZ und Multitest Merieux.

Abb. 5 Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest-Score (Regressionsgerade) bei 24 männlichen Dialysepatienten. Der Korrelationskoeffizient $R_{xy} = -0,08$ ist nicht signifikant von 0 verschieden

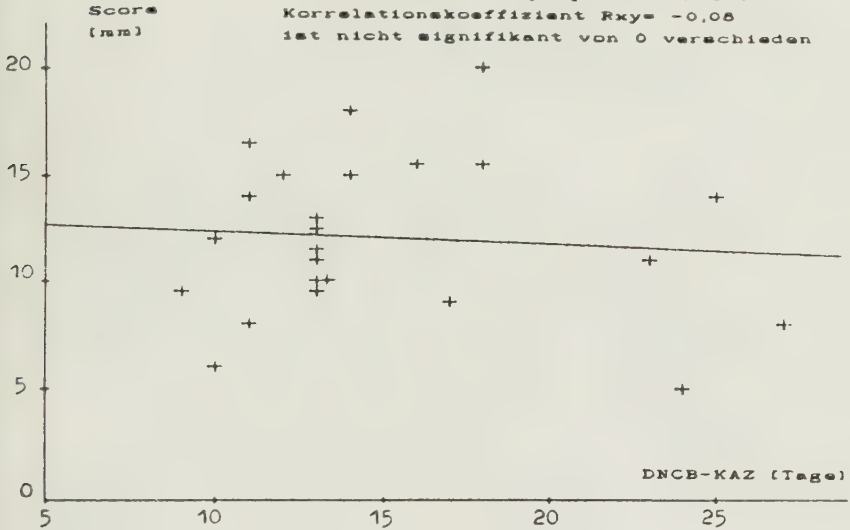
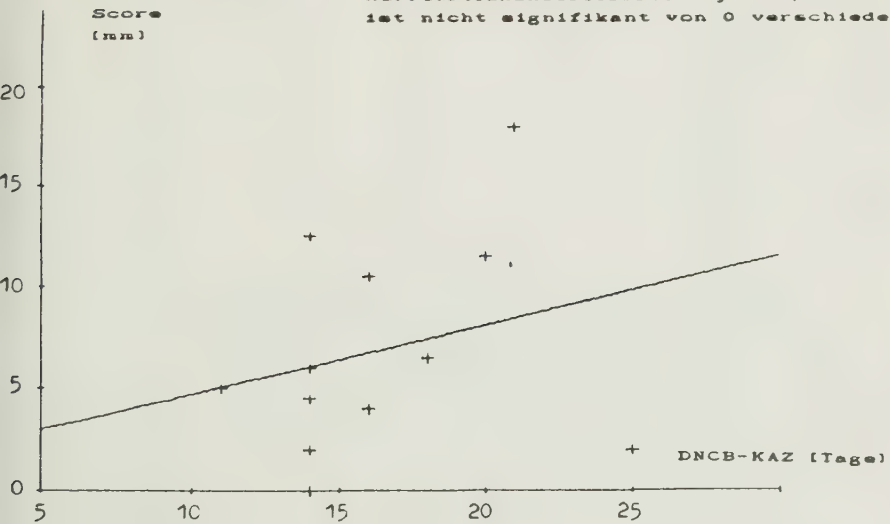


Abb. 6 Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest-Score (Regressionsgerade) bei 12 weiblichen Dialysepatienten. Der Korrelationskoeffizient $R_{xy} = +0,26$ ist nicht signifikant von 0 verschieden



3.2 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV-Infektion

3.2.1 Häufigkeitsverteilung und Mittelwert der DNCB-KAZ

Für die 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom ergab sich eine mittlere DNCB-KAZ von 10,8 ($s=2,8$) Tagen. Die kürzeste Allergisierungsdauer betrug 8 Tage, die längste 17 Tage. Die jeweilige Häufigkeit der aufgetretenen Werte geht aus Tabelle 4 hervor.

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der DNCB-KAZ.

DNCB-KAZ (Tage)	Häufigkeit absolut	relativ (%)
8	2	18
9	2	18
10	3	27
12	2	18
14	1	9
17	1	9

Tab. 4: Bei 11 LAS-Patienten aufgetretene Kontaktallergisierungszeiten und ihre Häufigkeit (absolut und relativ)

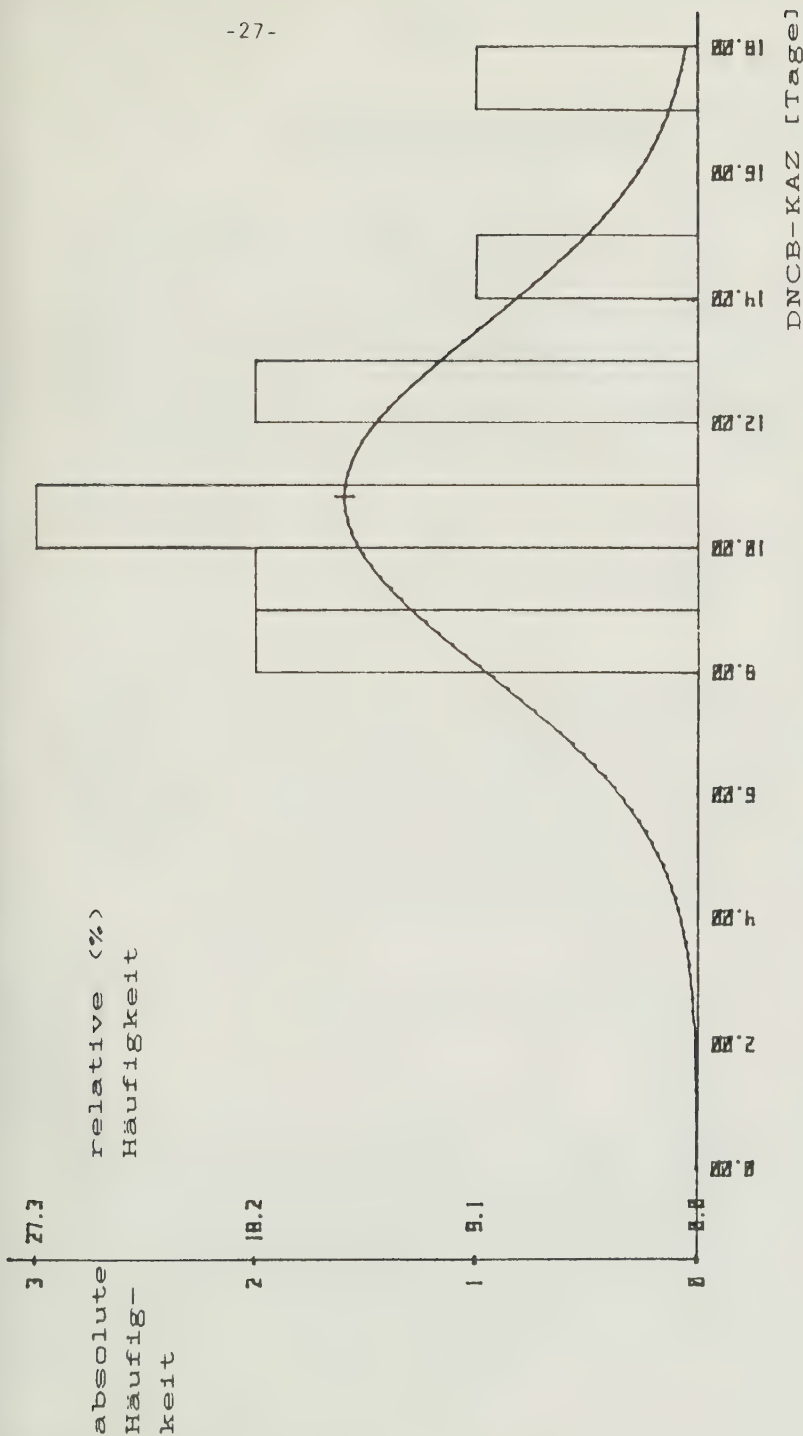


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der DNCB-KAZ bei 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom

3.2.2 Altersabhängigkeit der DNCB-KAZ

Es wurde die Polynomiale Regression (148) der Wertepaare DNCB-KAZ (Tage) und Alter (Jahre) berechnet. Der Korrelationskoeffizient $R_{xy} = +0,33$ und die dazugehörigen Regressionsgerade sind für $n=11$ nicht signifikant von 0 verschieden ($p>0,05$). Bei den LAS-Patienten besteht keine Korrelation zwischen den genannten Parametern. (Regressionsgerade: siehe Anhang V)

3.2.3 Häufigkeitsverteilung und Mittelwert des Multitest Merieux-Scores

Für die 11 männlichen Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom wurde ein mittlerer Score von 12,7 ($s = 5,2$) mm ermittelt. 3 Patienten (=27%) reagierten hypoerg ($\text{Score} > 10$). Keiner der Erkrankten war anerg ($\text{Score} = 0$) oder hypererg ($\text{Score} > 40$).

Abbildung 8 gibt Auskunft über die absoluten und relativen (%) Häufigkeiten der Score-Werte.

3.2.4 Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest Merieux-Score

Die Berechnung der Polynomialen Regression (148) der Wertepaare DNCB-KAZ (Tage) und Score (mm) ergab einen Korrelationskoeffizienten von -0,59. Dieser Koeffizient und die dazugehörige Regressionsgerade (siehe Abb. 9) sind für $n=11$ nicht signifikant von 0 verschieden ($p>0,05$). Bei den 11 LAS-Patienten besteht keine Korrelation zwischen DNCB-KAZ und Multitest-Score.

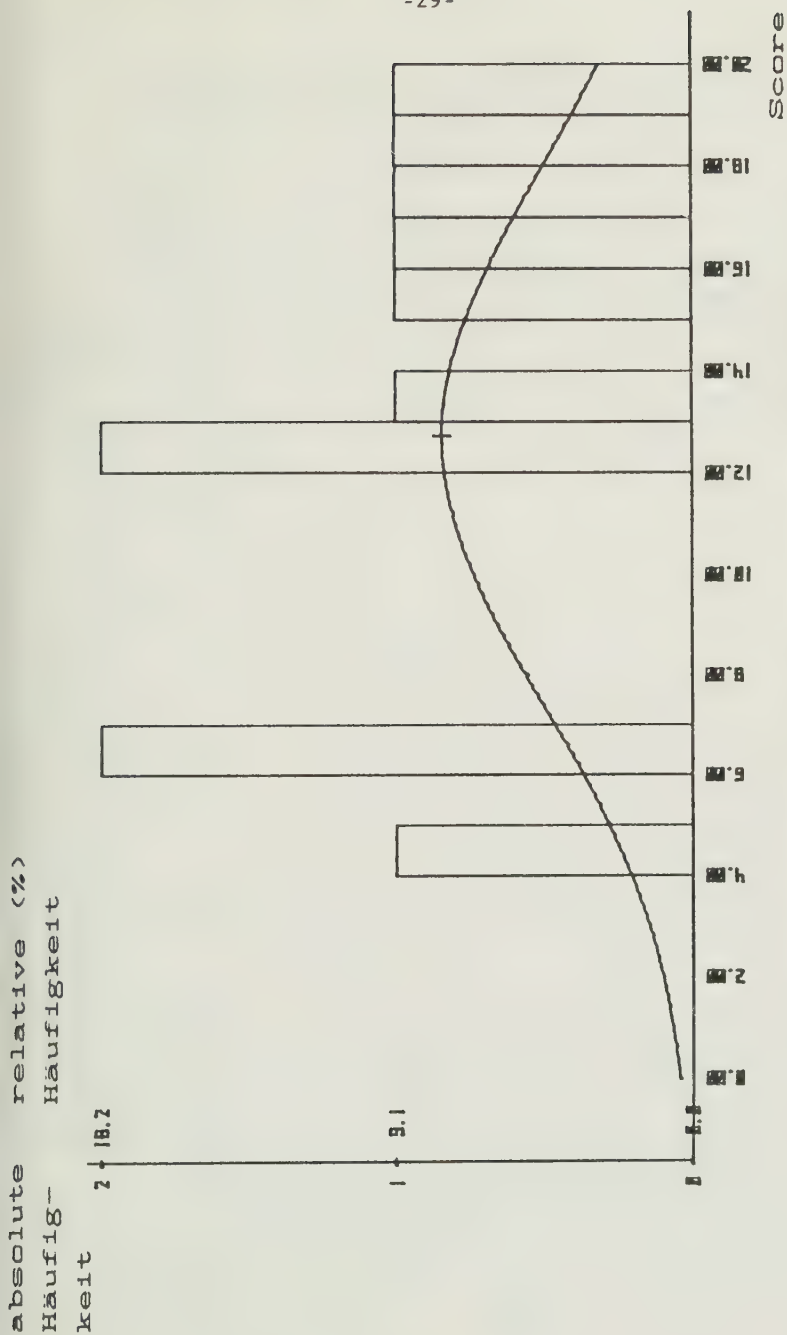


Abb. 8: Multitest-Score Häufigkeitsverteilung
bei 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom

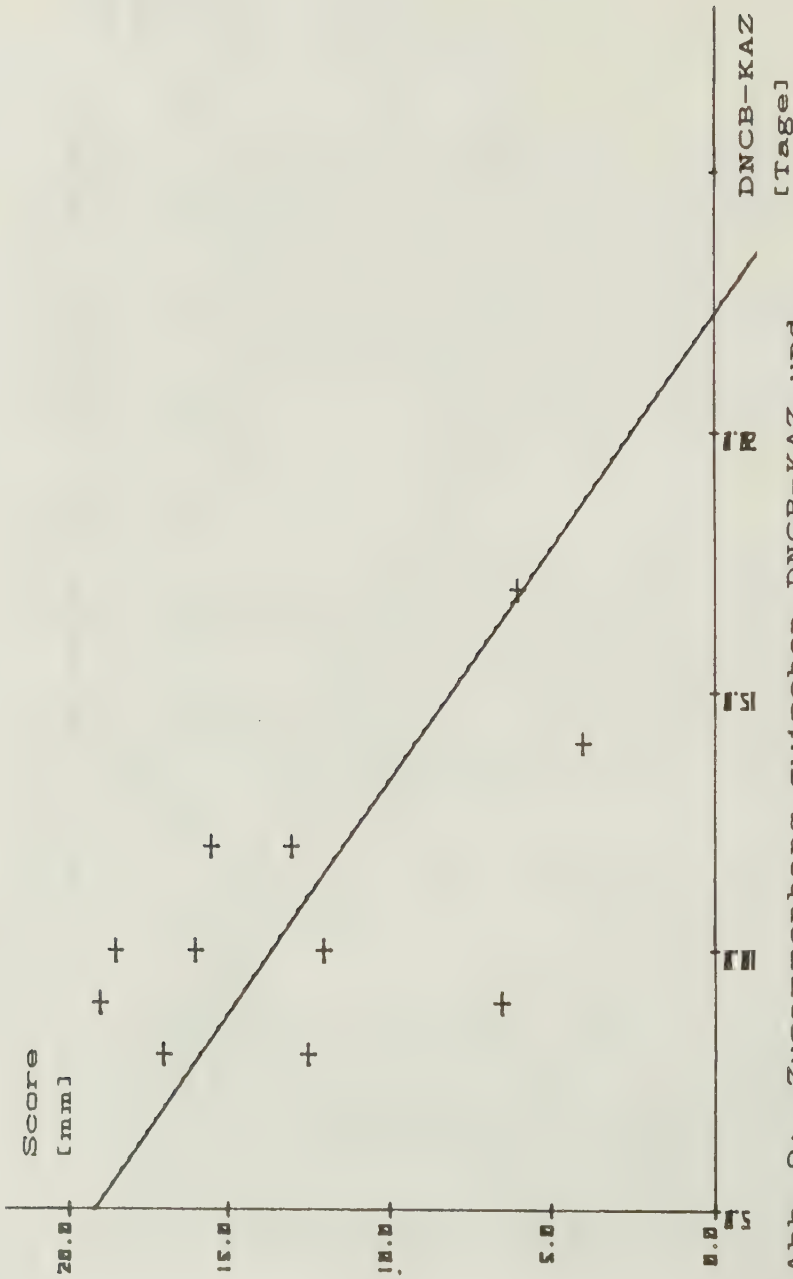


Abb. 9: Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest-Score (Regressionsgerade) bei 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom. Der Korrelationskoeffizient $R_{xy} = -0,59$ ist nicht signifikant von 0 verschiedenen.

3.2.5 Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und T4/T8-ratio

Die Berechnung der Polynomialen Regression (148) der Wertepaare DNCB-KAZ und T4/T8-ratio ergab einen Korrelationskoeffizienten von $+0,01$. Der Koeffizient und die dazugehörige Regressionsgerade (siehe Abb. 10) sind für $n = 11$ nicht signifikant von 0 verschieden ($p > 0,05$). Es besteht keine Korrelation zwischen DNCB-KAZ und T4/T8-ratio.

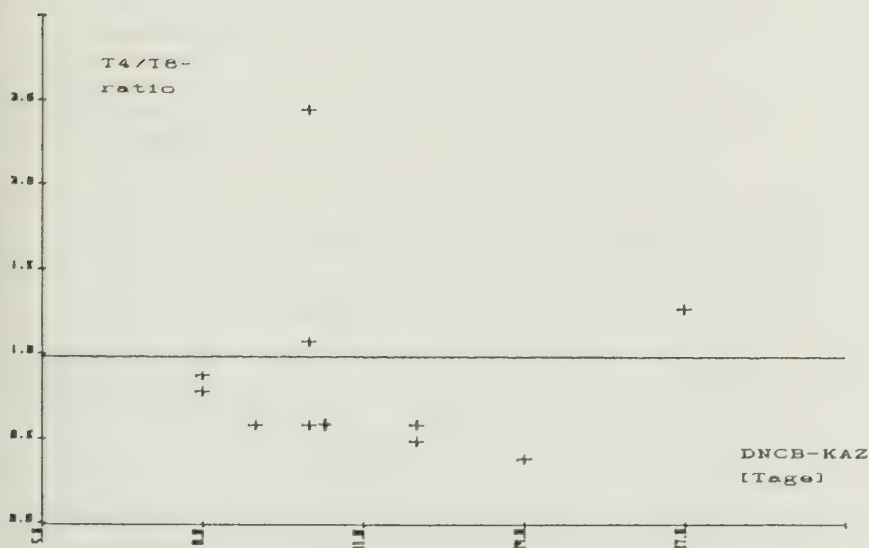


Abb. 10: Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und T4/T8-ratio (Regressionsgerade) bei 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom. Der Korrelationskoeffizient $R_{xy} = +0,01$ ist nicht signifikant von 0 verschieden.

3.3 Vergleich der mittleren DNCB-KAZ zwischen Dialyse-, Melanom- und LAS-Patienten

Für die einzelnen Patientengruppen wurden folgende Mittelwerte der DNCB-KAZ ermittelt:

115 Patienten mit malignem Melanom (14):

13,9 Tage, $s = 8,7$

(mittleres Alter: 50,8 Jahre)

36 Hämodialysepatienten:

15,5 Tage, $s = 4,7$

(mittleres Alter: 45,3 Jahre)

17 Hämodialysepatienten mit einer Dialysedauer
bis einschließlich 2 Jahre:

13,1 Tage, $s = 2,6$

19 Hämodialysepatienten mit einer Dialysedauer von
mehr als 2 Jahren:

17,7 Tage, $s = 5,1$

11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom:

10,8 Tage, $s = 2,8$

(mittleres Alter: 36,9 Jahre)

Mit dem t-Test für unverbundene Stichproben (148) wurde geprüft, ob sich die jeweiligen Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden.

Die mittleren Kontaktallergisierungszeiten der 36 Dialysepatienten und der 17 Dialysepatienten mit einer Dialysedauer bis einschließlich 2 Jahre sind nicht signifikant von denen der 115 Melanompatienten (13,9 Tage) ($p > 0,05$) verschieden.

Die mittlere KAZ der 19 Dialysepatienten mit einer Dialysedauer von mehr als 2 Jahren (17,7 Tage) ist signifikant länger als die der Melanompatienten (13,9 Tage) ($p < 0,02$).

Die mittlere KAZ der LAS-Patienten (10,8 Tage) ist signifikant kürzer als die der Melanompatienten ($p < 0,02$).

Aufgrund der linearen Altersabhängigkeit der DNCB-KAZ war es notwendig, die KAZ-Mittelwerte auch unter Berücksichtigung des mittleren Alters der jeweiligen Testgruppe zu vergleichen.

Dazu wurde mit der für Melanompatienten (14) ermittelten Regressionsgleichung

$$\text{DNCB-KAZ (Tage)} = \text{Alter (Jahre)} \times 0,165 + 6 \text{ (Tage)}$$

die mittlere KAZ der Melanompatienten entsprechend dem Alter der Dialyse- bzw. der LAS-Patienten "korrigiert".

Aufgrund des geringen Mittelwertunterschieds (50,8 : 45,3 Jahre) war die entsprechend dem Alter der Dialysepatienten korrigierte "Melanom-KAZ" (13,4 Tage) nur wenig vom unkorrigierten Wert (13,9 Tage) verschieden. Es ergaben sich daher für den Vergleich der KAZ zwischen Dialysepatienten und Melanompatienten durch die Berücksichtigung des Alters keine wesentlichen Veränderungen der oben genannten statistischen Ergebnisse.

Die entsprechend dem Alter der LAS-Patienten korrigierte mittlere "Melanom-KAZ" (12,1 Tage) war dagegen aufgrund des großen Altersunterschiedes (50,8 : 36,9 Tage) so deutlich vom unkorrigierten Wert (13,9 Tage) verschieden, daß die oben genannten Ergebnisse des unkorrigierten Mittelwertvergleichs gravierend verändert wurden. Die alterskorrigierte mittlere "Melanom-KAZ" (12,1 Tage) unterschied sich nicht mehr signifikant von der KAZ der LAS-Patienten (10,8 Tage) ($p > 0,05$).

3.4 Vergleich der Score-Mittelwerte beim Multitest Merieux zwischen Dialysepatienten, LAS-Patienten und gesunden Kontrollgruppen.

Durch multizentrische Studien an 968 gesunden Testpersonen wurde bei Männern ($n = 481$) ein durchschnittlicher Score von 21,0 ($s = 8,9$) mm, bei Frauen ($n = 487$) einer von 15,4 ($s = 7,3$) mm ermittelt (74). Da die "Score-Normalwerte" geschlechtsabhängig sind, war es nötig, den Vergleich der Score-Mittelwerte zwischen den 36 Dialysepatienten und den 968 Kontrollpersonen geschlechtlich getrennt durchzuführen. Für den statistischen Vergleich wurde der t-Test für unabhängige Stichproben (127) verwendet.

Der mittlere Score der 24 männlichen Dialysepatienten, 12,0 ($s = 3,8$) mm, ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) kleiner als der der männlichen Kontrollgruppe.

Der mittlere Score der 12 weiblichen Dialysepatienten, 6,9 ($s = 5,3$) mm, ist signifikant ($p < 0,001$) kleiner als der der weiblichen Kontrollgruppe.

Auch der mittlere Score der 11 männlichen LAS-Patienten, 12,7 ($s = 5,2$) mm, ist signifikant ($p < 0,01$) kleiner als der der männlichen Kontrollgruppe.

4 DISKUSSION

4.1 Immunstatus bei Dialysepatienten

4.1.1 Infektanfälligkeit von Patienten mit chronischem Nierenversagen und von Hämodia- lysepatienten

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepatienten leiden häufig an rezidivierenden bakteriellen, viralen und fungalen Infektionen. Die EDTA (European Dialysis and Transplant Association) gab 1973 an, daß rund 20 % aller Hämodialysepatienten an Infektionen sterben (63).

Die Infektionen treten lokal (z.B. Staphylokokkeninfektionen am Shunt, Wundinfektionen) (74,111,146) sowie systemisch (z.B. Herpes, Zytomegalie, bakterielle Pneumonie, Meningitis, Endokarditis, Septikämie, Peritonitis) auf (5,22,74,106,111,130,146).

Ein großes Problem stellen die häufigen, teilweise chronisch-persistierenden Hepatitiden dar (3,96,98,140,171). Auch die Tuberkulose kommt bei dialysierten Patienten etwa 10x öfter als bei der Normalpopulation vor (146). Dabei ist besonders zu beachten, daß wegen der oft vorhandenen Anergie gegenüber Recallantigenen die Diagnostik mit dem Tuberkulintest meist nicht möglich ist (146).

Aufgrund der starken Anfälligkeit für bakterielle, virale und fungale Infekte kam Reis (130) zu dem Schluß, daß bei Dialysepatienten sowohl das humorale als auch das zelluläre System der Immunabwehr defekt sein müssen.

Guttmann (64) und Milne (108) machten auf die hohe Rate septischer Komplikationen nach Nierentransplantationen aufmerksam.

4.1.2 Einfluß der Dauerhämodialyse auf den Immunstatus bei Patienten mit chronischer Urämie

Infektanfälligkeit und erhöhte Transplantatüberlebensraten (siehe Kapitel 1.2) können bei Patienten mit chronischer Urämie und bei Hämodialysepatienten gleichermaßen beobachtet werden. Die chronische Hämodialyse scheint also den urämisch bedingten Immundefekt nicht oder kaum zu beeinflussen. Diese These wird durch die Ergebnisse zahlreicher immunologischer Studien gestützt:

Boulton-Jones (17) verglich die zellvermittelte Immunabwehr von Patienten mit chronischem Nierenversagen und von Dauerdialysepatienten. Die in-vivo-Untersuchung des Immunsystems durch intrakutane Applikation von Streptokinase-Streptodornase (SKSD) und Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) ergab für beide Patientengruppen gleichermaßen eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verminderte Reaktivität. Auch verschiedene in-vitro-Testverfahren zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dialysierten und nicht-dialysierten Urämiepatienten.

Touraine (169) gab an, daß die Hautreaktion vom verzögerten Typ nach intrakutaner Antigenapplikation bei chronischer Niereninsuffizienz abgeschwächt sei. Auch er konstatierte, daß sich dieser Immundefekt durch Hämodialyse nicht beeinflussen lasse.

Baum (9) fand bei chronischer Urämie eine beeinträchtigte Chemotaxis von polymorphkernigen Leukozyten. Dieser Defekt konnte nur bei etwa der Hälfte der Testpersonen durch Hämodialyse verbessert werden.

Scheurlen (143) verglich die Lymphozytenstimulierbarkeit durch Phytohämagglutinin (PHA) zwischen Urämiepatienten, Dialysepatienten und gesunden Patienten. Die Lymphozytentransformation war bei chronisch urämischen Patienten und bei Dialysepatienten gleichermaßen signifikant vermindert.

Nach ähnlichen Studien postulierten Nelson (115) und Birkeland (11) die Existenz eines nicht dialysierbaren makromolekularen Hemmstoffs der Lymphozytentransformation. Beide Autoren beobachteten sogar einen negativen Effekt der Dialyse auf die Lymphozytenstimulation.

Diesen Aussagen stehen die Erkenntnisse von Newberry (116), Reis (130) und Byron (28) gegenüber:

Newberry und Reis kamen in ihren Studien zu dem Ergebnis, daß sich die verminderte Lymphozytenstimulierbarkeit durch Phytohämagglutinin (PHA) bei Urämiepatienten durch Dialyse signifikant verbessern lasse.

Byron testete die Hautreaktion vom verzögerten Typ durch Applikation verschiedener Recallantigene sowie die humorale Abwehr durch Bestimmung spezifischer Antikörpertiter. Die urämiebedingt verminderte humorale Abwehr wurde durch Hämodialyse nicht beeinflusst. Die herabgesetzte Reaktivität der Hautreaktion vom verzögerten Typ verbesserte sich jedoch unter der Dialyse (28).

Langhoff (94) verglich die Lymphozytenstimulierbarkeit durch PHA und Concanavalin A (Con A) zwischen Dauerhämodialysepatienten, Dauerperitonealdialysepatienten und gesunden Kontrollpatienten.

Während die Stimulierbarkeit bei Hämodialysepatienten signifikant vermindert war, war sie bei den peritoneal dialysierten Patienten mit der der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar.

4.1.3 Bedeutung immunologischer Untersuchungen an Dialyse- und Transplantationspatienten

Die Stärke des oben erläuterten Immundefekts bei Dialysepatienten weist große individuelle Unterschiede auf.

Es ist daher wünschenswert, besonders infektionsgefährdete Patienten durch eine regelmäßige immunologische Kontrolle zu ermitteln und einer noch sorgfältigeren Prophylaxe zu unterziehen.

Auch bei Nierentransplantationen variiert die Stärke der Abstoßungsreaktion beträchtlich. Neben einer ausreichenden Histokompatibilität und der adäquaten medikamentösen Immunsuppression ist für ein Überleben des Transplantats vor allem der Status des Immunsystems vor der Transplantation entscheidend (80,118,137). Daher wird gerade hier einer detaillierten Beurteilung des Immunsystems größtes Interesse entgegengebracht.

Kerman (80) untersuchte an 72 Patienten die Stärke der zellvermittelten Immunabwehr vor einer Nierentransplantation mit Hilfe von in-vitro- und in-vivo-Testverfahren (Lymphozytenstimulationstest, Gemischte

Lymphozytenkultur (MLC), Spontanrosettenbildung mit Schaeferythrozyten - Epikutantestung mit 5 verschiedenen Recallantigenen und mit DNCB). Für jedes der angeführten Testverfahren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Teststärke und Stärke der Transplantatabstoßungsreaktion ermittelt.

Valderrabano (172) schloß anhand des Multitest Merieux auf die Stärke der Abstoßungsreaktion. Bei Patienten mit einem Score ≤ 5 mm blieben prozentual wesentlich mehr Nieren funktionsfähig, als bei Patienten mit hohem Score.

Diamondopoulos (38), Hamilton (67), Rolley (136,137), Roumiantzeff (139) und Watson (175,176) schlugen das Neoantigen DNCB zur Prognostizierung des Abstoßungsrisikos vor. Da die Abstoßungsreaktion Überwiegend auf zellulären Mechanismen beruht (24,95,132), verläuft sie nämlich weitgehend analog zur allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ (137).

Die 4 Autoren kamen in ihren Studien Übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die Stärke der Hautreaktion nach DNCB-Applikation signifikant mit der Stärke der Transplantatabstoßungsreaktion korreliert.

Watson (175) sieht den besonderen Vorteil von DNCB darin, daß es als Neoantigen nicht das immunologische Gedächtnis, sondern sowohl den afferenten als auch den efferenten Schenkel des immunologischen Abwehrsystems testet. Er erwägt, bei Patienten mit starker Reaktivität gegenüber DNCB von einer Transplantation abzu-
sehen.

Kerman (80) wies auf die Bedeutung immunologischer Testverfahren für eine adäquate immunsuppressive Therapie nach der Transplantation hin. Die Transplantatüberlebensrate ließ sich auch bei Patienten mit

starker zellulärer Immunreaktion durch geeignete, intensivierte medikamentöse Immunsuppression signifikant erhöhen.

Kristensen (86) und Smith (156) betonten die Notwendigkeit einer sorgfältigen immunologischen Langzeitüberwachung von Transplantatempfängern, um Abstoßungsperioden rechtzeitig erkennen zu können.

4.1.4 Frühere Untersuchungen des Immunstatus bei Urämie- und Dialysepatienten und ihre Ergebnisse

4.1.4.1 Testung des humoralen Immunsystems

Die Literaturangaben über das Auftreten von Defekten der Antikörperbildung bei Urämiepatienten sind kontrovers:

Balch (5) und Stoloff (163) stellten nach Verabreichung von Tetanus- bzw. Diphtherietoxoid keinen Unterschied zwischen den Antikörpertitern von urämischen und gesunden Patienten fest.

Dem stehen die Aussagen neuerer Untersuchungen von Boulton-Jones (17) und Byron (27) gegenüber. Boulton-Jones kam zu dem Schluß, daß die Antikörperproduktion gegen KLH (Keyhole Limpet Hämocyanin) sowohl bei Urämie- als auch bei Dialysepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt war.

Auch in Byrons Studie blieben bei Urämiepatienten die Antikörpertiter gegen verabreichtes Tetanustoxoid und gegen Antigensuspensionen mit *Salmonella typhi* unter der Norm.

McIntosh (106) stellte nach quantitativer Bestimmung der Immunglobulinklassen G, A, M bei Hämodialysepatienten keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Normalwerten fest, wogegen Scheurlen (143) bei Patienten mit chronischer Urämie signifikant verminderte Immunglobulinwerte beobachtete.

4.1.4.2 Lymphozytenzahl

Zahlreiche Autoren (17,59,76,125,134,179) fanden bei Patienten mit chronischer Urämie eine Lymphopenie. Dieselbe Beobachtung machten Birkeland (11), Boulton-Jones (17) und Touraine (169) auch an Hämodialysepatienten.

4.1.4.3 Lymphozytenstimulationstest (Lymphozytentransformationstest)

Eine signifikante Verminderung der PHA-Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch chronische Urämie wurde von einer großen Anzahl von Autoren (45,72,106,114,115,116,130,143,154) beobachtet, während nur wenige Studien über gegensätzliche Ergebnisse berichteten (37,79).

Langhoff (93,94), Madl (99), Nelson (115) und Scheurlen (143) fanden auch bei Dauerhämodialysepatienten eine verminderte PHA-Stimulierbarkeit der Lymphozyten. Sengar (150,151) beobachtete eine normale Stimulierbarkeit.

4.1.4.4 Gemischte Lymphozytenkultur (MLC)

Die MLC (mixed lymphocyte culture) dient zur in-vitro-Untersuchung der zellulären Immunität (145).

Birkeland (11), Dobbelstein (41), Elves (45) und Kasakura (79) verwendeten diese Methode zur immunologischen Untersuchung von Patienten mit chronischer Urämie. Die Ergebnisse dieser Studien sind aufgrund großer methodischer Unterschiede nicht direkt miteinander vergleichbar. Unabhängig von den verwendeten Stimuli und Inkubationsmedien stellten jedoch alle Autoren übereinstimmend fest, daß die MLC-Stimulationsrate durch eine chronische Urämie verringert wird.

Birkland (11) beobachtete, daß dieser Effekt auch durch chronische Hämodialysebehandlung nicht beseitigt wird.

4.1.4.5 In-vivo-Testung der allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ mit Recallantigenen

Touraine (169) untersuchte die Immunreaktion vom verzögerten Typ an 32 Patienten mit akuter Urämie, 19 Patienten mit "nicht-terminaler" chronischer Urämie (Creatinin Clearance zwischen 8 und 40 ml/min), 26 Patienten mit "terminaler" chronischer Urämie, 47 Hämodialysepatienten und 80 Kontrollpersonen.

Er applizierte dazu gleichzeitig 4 verschiedene Antigene (PPD = purified protein derivative, Candidin, SKSD = Streptokinase-Streptodornase und Toxoplasmin).

Die positiven Hautreaktionen der Hämodialysepatienten

sowie der Patienten mit akuter Urämie und terminaler chronischer Urämie waren qualitativ und quantitativ signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. Die Reaktionen der Patienten mit schwach ausgeprägter Urämie unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe.

Bei ähnlichen Studien beobachteten auch Grekas (61) und Selroos (149) eine Korrelation zwischen Schweregrad einer chronischen Urämie und Reaktionsstärke der zellvermittelten Immunantwort nach Applikation verschiedener Recallantigene.

Sengar (150) testete 22 Hämodialysepatienten und 23 Kontrollpersonen durch intrakutane Applikation von PPD, Dermatophytin 0, SK-SD und Mumpsantigen. Alle Kontrollpersonen reagierten wenigstens auf ein Antigen mit einer positiven Hautreaktion. Im Gegensatz dazu war dies nur bei 50 Prozent der Dialysepatienten der Fall. Patienten, die sich seit mehr als einem Jahr der Dialyse unterzogen hatten, waren sogar zu 90 % anerg. 40 Prozent der in-vivo anerg reagierenden Patienten besaßen eine normale in-vitro-Lymphozytenstimulierbarkeit durch SK-SD.

Aus dieser fehlenden in-vivo - in-vitro Korrelation schloß Sengar, daß das Ausbleiben der Hautreaktion vom verzögerten Typ bei Dialysepatienten nicht auf einer Abnahme der Zahl sensibilisierter Lymphozyten beruhe.

4.1.4.6 Multitest Merieux

Valderrabano (173) untersuchte 156 Dauerhämodialysepatienten mit dem Multitest Merieux. Er fand, daß 34.8 % der männlichen und 61.4 % der weiblichen Dialysepatienten anerg (anerg = Score < 5 mm: von Valderrabano anders definiert als allgemein üblich) waren.

Stoffner (162) stellte bei 46 % der 70 von ihm untersuchten Hämodialysepatienten eine Anergie (Score = 0) fest.

Diese Ergebnisse weichen stark von unseren eigenen Beobachtungen ab, da keiner unserer männlichen und nur 33 % unserer weiblichen Probanden einen kleineren Score als 5 aufwiesen. Vollständige Reaktionslosigkeit (Score = 0) zeigte nur eine (weibliche) Testperson (= 3%).

Valderrabano schrieb folgenden Parametern eine Steigerung der Anergiehäufigkeit beim Multitest zu: längere Dialysedauer, jüngerer Alter, Glomerulonephritis als primäre Nierenerkrankung und frühere Bluttransfusionen.

Auch diese Aussagen stehen teilweise im Widerspruch zu unseren Erkenntnissen. Bei unseren Probanden bestand weder eine Korrelation zwischen Dialysedauer und Score noch zwischen Alter und Score.

Die Beobachtungen von Stoffner (162) und Touraine (168) hingegen, welche keine Abhängigkeit der Anergiehäufigkeit vom Alter bzw. von der Dialysedauer nachweisen konnten, stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

Grekas (61) beobachtete bei Patienten mit schwerer Urämie (Creatinin Clearance < 25 ml/min) und bei Hämodialysepatienten einen signifikant gegenüber der Norm verminderten mittleren Score. Durch tägliche Gaben von

200 mg Zinkacetat konnte der mittlere Score beider Patientengruppen signifikant erhöht werden.

4.1.4.7 Dinitrochlorbenzol

Watson (176) testete die zellvermittelte Immunität von 248 Dialysepatienten und 15 gesunden Kontrollpersonen mit dem Neoantigen DNCB. Die initiale Sensibilisierung erfolgte durch epikutane Applikation von 2 mg DNCB auf einen Unterarm. 14 Tage später wurden 5 verschiedene DNCB-Dosen (0,03 mg, 0,015 mg, 0,0075 mg, 0,0037 mg, 0,0018 mg) am kontralateralen Unterarm aufgetragen. Die erzeugten Reaktionen wurden 48 Stunden später abgelesen und nach den Stärkegraden 0,1,2 und 3 quantifiziert. Die Summe der Stärkegrade aller fünf Reaktionen bezeichnete man als Score (mögliche Schwankungsbreite: 0-15).

Der mittlere Score der 248 Dialysepatienten war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt, wobei weibliche Patienten schwächer reagierten als männliche. Eine Altersabhängigkeit des Scores konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Beobachtung einer signifikanten Abnahme der Reaktionsstärke gegenüber DNCB mit zunehmender Dialyседauer steht in gutem Einklang mit unseren eigenen Ergebnissen.

Bei 98 der getesteten Personen wurde eine Nierentransplantation durchgeführt. Man konnte eine Korrelation zwischen der DNCB-Reaktivität und der Stärke der Abstoßungsreaktion nachweisen. Je größer der DNCB-Score vor der Transplantation war, umso geringer war die Transplantatüberlebensrate.

Rolley (137) sensibilisierte 183 Dauerhämodialysepatienten und 86 gesunde Kontrollpersonen mit DNCB. Eine Reaktion, die sich nach 10-14 Tagen an der Teststelle zeigte oder die sich durch erneute Applikation von 0,1-0,5 mg DNCB auslösen ließ, wurde als "Immunologische Antwort" definiert. Das Auftreten einer Reaktion 48-72 Stunden nach der Sensibilisierung bezeichnete man als "Reizantwort". Während 99 % der Kontrollpersonen eine "Immunologische Antwort" zeigten, reagierten von den Dialysepatienten 13 % mit einer "Reizantwort" und 70 % überhaupt nicht.

In den Fällen, wo eine Nierentransplantation durchgeführt wurde, war die Organüberlebensrate bei Patienten ohne DNCB-Antwort zweimal so hoch wie bei Patienten mit einer "Immunologischen Antwort".

Die Ergebnisse einer parallel zur DNCB-Testung durchgeführten Testreihe mit verschiedenen Recallantigenen zeigten im Gegensatz dazu eine wesentlich geringere Korrelation mit dem Transplantationserfolg.

Malaviya (100) testete 15 Patienten mit chronischer Urämie und 50 gesunde Kontrollpersonen durch Applikation einer toxischen DNCB-Dosis auf eine unspezifische entzündliche Reaktion nach 48-72 Stunden. Ferner prüfte er, ob sich zu einem späteren Zeitpunkt durch erneute DNCB-Applikation eine spezifische Hautreaktion vom verzögerten Typ auslösen ließ.

Während beide Reaktionen bei 100 Prozent der Kontrollpersonen auftraten, ließ sich bei den Urämiepatienten die unspezifische Reaktion nur in 33 Prozent und die Spättypreaktion nur in 27 Prozent der Fälle provozieren.

Schließlich wies Byron (27) nach einer Studie an 36 Patienten mit chronischer Urämie darauf hin, daß die beobachtete Abnahme der Reaktivität gegenüber DNCB signifikant mit der Stärke der Urämie (bestimmt durch die Creatinin Clearance) korrelierte.

4.1.5 Vergleich der DNCB-KAZ zwischen Hämodialyse- und Melanompatienten - Abhängigkeit der KAZ von der Dialysedauer

Immunologische Veränderungen und Reaktionen scheinen im Krankheitsverlauf des malignen Melanoms eine nicht unbedeutende Rolle zu spielen (128). Dennoch kann davon ausgegangen werden, daß die allergische Hautreaktion vom verzögerten Typ durch die Krankheit (zumindest in den Stadien I-III) nicht beeinflusst wird. Die meisten Studien zu diesem Thema (48,138,160,167, 177,180) fanden nämlich in den Stadien I-III eine normale Spättyp-Reaktivität gegenüber Recallantigenen und dem Neoantigen DNCB, und nur wenige Autoren kamen zu gegenteiligen Ergebnissen (13,147).

Bogner (14) konnte zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Melanomtypen, Stadien und unterschiedlicher Prognose durchwegs keine signifikanten Unterschiede der DNCB-Kontaktallergisierungszeiten feststellen. Ein Immundefekt einzelner Gruppen war mit der DNCB-KAZ nicht zu beobachten.

Es erscheint daher gerechtfertigt, die DNCB-Kontaktallergisierungszeiten der 115 von Bogner untersuchten Patienten mit malignem Melanom als "Normalwerte" für die Beurteilung der DNCB-KAZ bei anderen Patientengruppen zu verwenden.

Die Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Spättypreaktion bei Hämodialysepatienten (siehe Kapitel 4.1.4) ließen für diese Patientengruppe eine im Vergleich zu den Melanompatienten verlängerte DNCB-KAZ erwarten.

Entgegen dieser Annahme war die mittlere KAZ der Dialysepatienten mit 15,5 Tagen zwar länger als die der Melanompatienten (13,9 Tage), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Watson (176) war bei seinen Untersuchungen an Hämodialysepatienten zu dem Ergebnis gekommen, daß die Reaktivität gegenüber DNCB mit steigender Dialysedauer signifikant abnahm.

Auch andere Autoren (64,150,173) stellten einen Einfluß der Dialysedauer auf die Immunsuppression fest.

Diese Beobachtungen veranlaßten uns dazu, unsere Probanden entsprechend ihrer Dialysedauer in zwei Gruppen einzuteilen und die mittleren DNCB-Kontaktallergisierungszeiten dieser Gruppen zu vergleichen. Es stellte sich heraus, daß die mittlere KAZ von Patienten mit einer Dialysedauer von mehr als zwei Jahren (17,7 Tage) signifikant länger war als die der kürzer dialysepflichtigen Probanden (13,1 Tage). Auch der Unterschied zur mittleren KAZ der Melanompatienten (13,9 Tage) war signifikant.

Die Fähigkeit zur allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ gegenüber Neoantigenen scheint also zu Beginn einer Hämodialysebehandlung noch weitgehend erhalten zu sein. Erst nach längerer Behandlung nimmt sie signifikant ab. Diese Suppression der zellvermittelten Immunität könnte eine Folge des Dialysevorganges selber sein, es ist jedoch wahrscheinlicher, daß der entscheidende Faktor für die Suppression die

Zeitdauer der trotz Dialysebehandlung nicht völlig zu beseitigenden Urämie ist (176).

Watson (176) wies darauf hin, daß die Abschwächung der Spättypreaktion durch die Urämie v.a. im afferenten Schenkel erfolgen müsse. In den Fällen, wo die Sensibilisierung seiner Patienten nämlich zu einem frühen Dialysezeitpunkt durchgeführt worden war, unterschieden sich die Reaktionsstärken bei späteren Wiederholungen der Auslösereaktion mittels erneuter DNCB-Applikation nur unwesentlich von der Erstreaktion. Die Reaktivität war in diesen Fällen von der Dialysedauer unabhängig.

Unsere eigenen Untersuchungen konnten bestätigen, daß mit steigender Dialysedauer nur die Suppression des afferenten Schenkels zunimmt. Die Reaktionsstärke gegenüber Recallantigenen (Multitest Merieux) war, unabhängig von der Dialysedauer, bei allen Dialysepatienten signifikant geringer als bei gesunden Kontrollpersonen.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Stoffner (162) überein, welcher ebenfalls bei Hämodialysepatienten eine von der Dialysedauer unabhängige Verminderung der Multitest-Reaktivität fand.

Demgegenüber beobachteten Valderrabano (173) und Sengar (150) auch bei Recallantigentestung eine Abnahme der Reaktionsstärke mit steigender Dialysedauer.

4.1.6 Korrelation zwischen DNCB-KAZ, DNCB-Schwellentestung und Multitest Merieux

Patienten, die im Schwellentest bereits bei niedrigen DNCB-Konzentrationen eine Reaktion zeigen, weisen einen (quantitativ) höheren Sensibilisierungsgrad auf als Patienten, die erst auf hohe Konzentrationen reagieren.

Die von uns getesteten Dialysepatienten wurden entsprechend ihres quantitativen Sensibilisierungsgrades in 2 Gruppen eingeteilt.

Die mittlere KAZ von Patienten mit niedrigen Schwellenkonzentrationen unterschied sich nicht signifikant vom Mittelwert der übrigen Probanden (15,2/16,3 Tage).

Dieses Ergebnis stimmt weitgehend mit den Beobachtungen Bogners (14) überein. Er konnte bei 115 Melanompatienten zwischen den fünf Gruppen mit den Schwellenkonzentrationen von 0,001 % bis 0,02 % keinen Unterschied in der mittleren DNCB-KAZ feststellen. Ein signifikanter Unterschied bestand lediglich zwischen den mittleren Kontaktallergisierungszeiten der Gruppen mit den Schwellenkonzentrationen 0,02 % und 0,04 % (12,2 Tage / 24,4 Tage).

Die größtenteils fehlende Korrelation zwischen DNCB-KAZ und Schwellenkonzentration führt Bogner darauf zurück, daß DNCB-KAZ und DNCB-Schwellentest offenbar verschiedene Phasen der zellulären Immunantwort widerspiegeln. So ist die Sensibilisierungsdauer auf das Zusammenspiel von afferentem und efferentem Schenkel der zellvermittelten Immunantwort zurückzuführen, während der erreichte Sensibilisierungsgrad möglicherweise nur vom efferenten Schenkel abhängt (120).

Die KAZ zeigt also, wie schnell genügend Effektor-

lymphozyten für eine Auslösereaktion gebildet werden. Dagegen gibt die Schwellenkonzentration an, wieviele Effektorlymphozyten zum Zeitpunkt des Auslöseversuchs (Schwellentest) in der Haut für eine kontaktallergische Reaktion bereitstehen.

Das quantitative Verhältnis der unterschiedlichen Phasen der Immunabwehr, von denen Sensibilisierungsdauer und Sensibilisierungsgrad abhängen, scheint variabel zu sein. Darauf weist auch der von uns angestellte Vergleich zwischen den Ergebnissen von DNCB-KAZ und Multitest Merieux hin. Zwischen der KAZ und dem Multitest-Score war bei den 36 Dialysepatienten kein linearer Zusammenhang nachweisbar. Ähnlich wie der DNCB-Schwellentest gibt der Multitest Merieux nämlich nur Auskunft über das immunologische Gedächtnis und den Funktionszustand des efferenten Schenkels der zellvermittelten Immunabwehr.

4.2 Immunstatus bei LAS-Patienten

Die Zielzellen des HIV-Virus sind hauptsächlich Zellen des Immunsystems. Es konnte bewiesen werden, daß das Virus selektiv die T-Lymphozytensubpopulation mit dem Oberflächenantigen CD4 (T4) befällt (81,82,104,141). Das Virus bewirkt eine starke quantitative Abnahme dieser sogenannten T-Helferzellen und eine Inversion des T-Helfer-/T-Suppressorlymphozyten-Quotienten (18, 23,88,90). Auch die nicht zerstörten Zellen scheinen in ihrer Funktion beeinträchtigt zu sein (2,19,56,91, 92,102).

Die T-Helferzellen nehmen bei der Aktivierung und Regulation der Immunantwort insofern eine Schlüsselstellung ein, als daß sie nach antigener Stimulation sehr stark proliferieren und dabei mehrere Lymphokine sezernieren (132). Eines dieser Lymphokine, das Interleukin 2 (IL-2), fördert die Ausbildung und optimale Reaktion von Effektor-T-Lymphozyten (85,132, 158). Andere Botenstoffe wiederum locken Makrophagen und NK-("natural killer") Zellen an und aktivieren sie (74,78). Die T-Helferzellen ermöglichen auch die Differenzierung von inaktiven Vorläufer-B-Lymphozyten in antikörperproduzierende Plasmazellen (89,129,133). Sehr viele Antigene benötigen zur Auslösung einer spezifischen humoralen Immunantwort ebenfalls die Mitwirkung der T-Helferzellen (sog. "T-abhängige Antigene") (8,69).

Abbildung 11 (entnommen aus Farthing (47)) demonstriert die Rolle des T-Helfer-Lymphozyten als "Dirigent des immunologischen Orchesters" und die immunologischen Folgen der bei AIDS auftretenden T-Helfer-Lymphopenie.

Bei LAS-Patienten sind das Absinken der T4/T8-ratio und die dadurch bewirkten immunologischen Veränderungen geringer ausgeprägt als beim AIDS-Vollbild (161). Im einzelnen konnten bei LAS-Patienten folgende immunologischen Veränderungen beobachtet werden:

In der Frühphase des LAS beruht das Absinken der T4/T8-ratio häufig auf einem Anstieg der T8-Suppressorzellen, wobei die Anzahl der T4-Helferzellen oft noch normal ist (23,70). Im weiteren Verlauf des LAS kommt es dann meist zu einer kontinuierlichen Abnahme der Helferzellen (15,23) verbunden mit gravierenden funktionellen Schäden des Immunsystems.

Ebert (43), Gluckman (56), Prince (122) und einige andere Autoren (2,46,62,107,117) berichten von einer beim LAS verminderten in-vitro-Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch Antigene oder Mitogene.

Sharma (152) und Shearer (153) wiesen auf eine Suppression der antigenspezifischen zellvermittelten Zytotoxizität hin.

Die Interleukin-2-Wirkung ist bei LAS-Patienten aufgrund einer verminderten IL-2-Produktion (2,10,15,43, 46) und einer sinkenden Ausbildung von IL-2-Rezeptoren (46,62,113) erheblich eingeschränkt.

Eine gestörte NK-Zellaktivität wurde von Alcocer (2) und Ragona (126) beobachtet.

Trotz nachweisbarer B-Zelldefekte (117,161) fanden zahlreiche Autoren (10,57,70,71,84,87,97,161) bei LAS-Patienten eine Hypergammaglobulinämie vor allem der Immunglobulinklassen A und G. Ursache für diese "Überreaktion" des humoralen Immunsystems könnte die hohe Infektrate der LAS-Patienten sein. Aufgrund der fehlenden Regulation durch das defekte T-Zellsystem könnte es durch die Infektionen zu einer nichtspezifischen polyklonalen B-Zellaktivierung kommen (97), welche eine spätere spezifische Aktivierung erschwert (117).

Schließlich kann bei LAS-Patienten auch eine Abschwächung der allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ beobachtet werden:

Krueger (90) gab an, daß 27 % der von ihm mittels Multitest Merieux untersuchten LAS-Patienten hypoerg waren. Dieses Ergebnis stimmt exakt mit dem von uns ermittelten Prozentsatz Überein.

Auch Gottlieb (57), Dobozin (42) und Metroka (107) stellten bei LAS-Patienten eine verminderte Reaktivität gegenüber verschiedenen (allerdings nicht standardisierten) Recallantigenen fest.

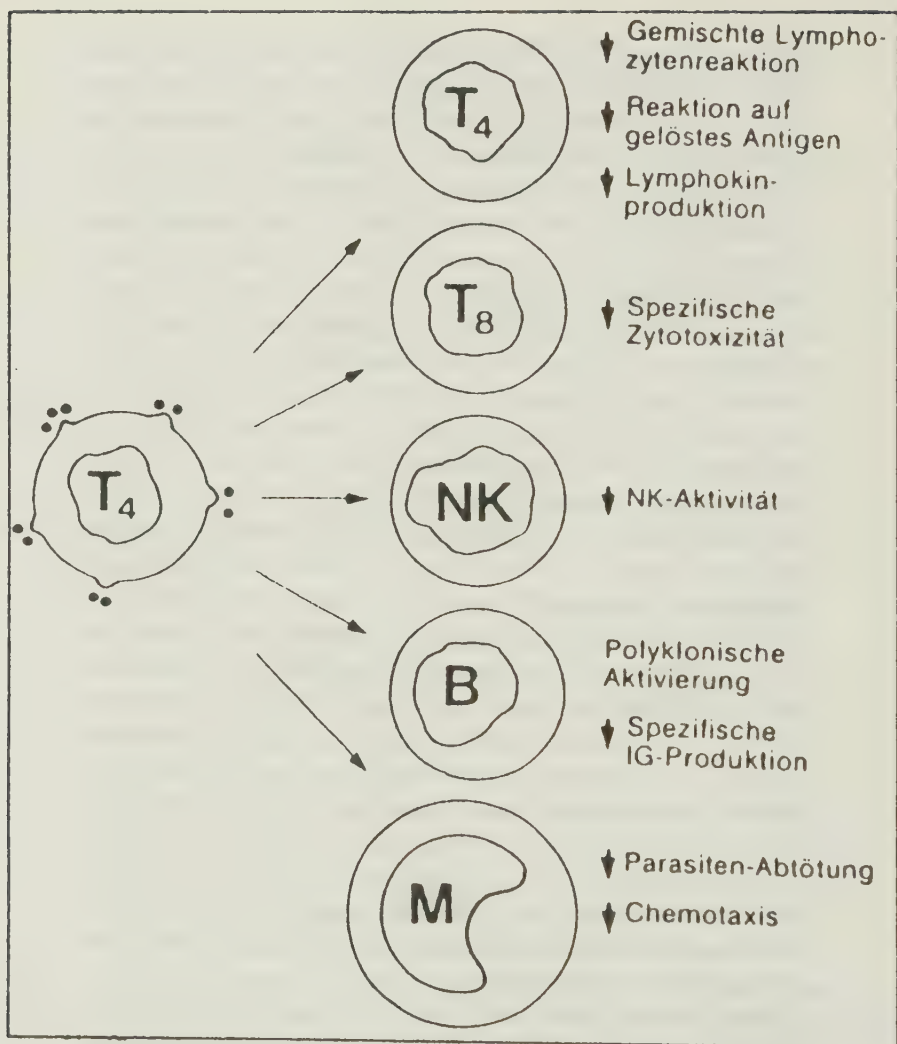


Abb. 11: Immunologische Folgen der durch AIDS bewirkten T-Helferzelllymphopenie (entnommen aus Farthing (47))

4.2.1 Vergleich der DNCB-KAZ zwischen LAS- und Melanompatienten

Aus den unter 4.1.5 angeführten Gründen wurde auch bei den LAS-Patienten für eine Beurteilung der DNCB-KAZ die mittlere KAZ der 115 von Bogner (14) untersuchten Patienten mit malignem Melanom als Vergleichswert verwendet.

Die mit dem LAS-Syndrom verbundenen gravierenden Veränderungen des Immunsystems ließen für die LAS-Patienten eine verlängerte DNCB-KAZ erwarten.

Überraschenderweise war jedoch die mittlere KAZ der LAS-Patienten (10,8 Tage) nicht signifikant von der entsprechend dem Alter der LAS-Patienten korrigierten "Melanom-KAZ" (12,1 Tage) verschieden.

Eine Erklärung für dieses erstaunliche Ergebnis könnten die Ergebnisse der Studien von Folks (49) und McDougal (105) bieten. Beide Autoren gaben an, daß sich die Replikationsrate des HIV-Virus in T-Zellkulturen durch Aktivierung und Triggerung der T-Zellen mit PHA sehr stark erhöhen läßt. Auch als neue Zielzellen für eine Infektion scheint das HIV-Virus bereits aktivierte und getriggerte T4-Zellen zu bevorzugen (20,78,109,110).

Bei der Testung mit Neoantigenen ist vor einer erstmaligen Applikation kein getriggelter antigenspezifischer T4-Zellklon vorhanden. Da bei der DNCB-KAZ-Methode Sensibilisierung und Auslösereaktion unmittelbar nacheinander ablaufen, könnte man annehmen, daß den durch DNCB-Applikation spezifisch aktivierten und getriggerten Zellen noch genügend Zeit bleibt, die Hautreaktion vom verzögerten Typ auszulösen, bevor sie von den HIV-Viren befallen und zerstört werden.

Um die Richtigkeit dieser Theorie zu überprüfen, be-

dürfte es einer weiteren Studie, da bei einer Wiederholung der Auslösereaktion zu einem späteren Zeitpunkt eine signifikante Verminderung der Reaktionsstärke zu beobachten sein müßte.

Nach den obigen Ausführungen wäre auch die von Krueger (90) und von uns beobachtete signifikante Abnahme der Multitest-Reaktivität erklärbar. Da es sich bei den Multitestantigenen um Recallantigene handelt, wäre es möglich, daß die getriggerten T4-Zellen bereits vor dem Versuch der Auslösereaktion von den HIV-Viren befallen und zerstört werden.

4.2.2 Korrelation zwischen DNCB-KAZ, Multitest Merieux und T4/T8-ratio

Ähnlich wie bei den von uns untersuchten Dialysepatienten konnte auch bei den LAS-Patienten kein linearer Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Multitest-Score nachgewiesen werden.

Dies läßt sich dadurch erklären, daß die beiden Testverfahren unterschiedliche Phasen der zellvermittelten Immunabwehr erfassen, welche offensichtlich in einem variablen quantitativen Verhältnis zueinander stehen. (ausführlichere Erläuterung: siehe Kapitel 4.1.6)

Die Stärke der klinischen Symptomatik korreliert bei LAS-Patienten mit dem T4-Helfer-/T8-Suppressorzellquotienten (55,71). Mit abnehmender T4/T8-ratio steigt z.B. die Inzidenz nicht-lebensbedrohlicher Infektionsperioden, insbesondere die der Candidiasis (70,83). Von Interesse wäre daher auch die Frage einer Korrelation von DNCB-KAZ und T4/T8-ratio.

Bei den 11 von uns untersuchten LAS-Patienten konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der DNCB-KAZ und der T4/T8-ratio gefunden werden.

Da zudem die mittlere DNCB-KAZ der LAS-Patienten nicht signifikant von der Norm abweicht, sind offensichtlich die vom HIV-Virus befallenen und zerstörten Helferzellpopulationen für die Hautreaktion vom verzögerten Typ gegenüber Neoantigenen entbehrlich.

Das HIV-Virus scheint bevorzugt bereits aktivierte und getriggerte Helferzellen zu befallen und zu zerstören. Da es sich bei DNCB um ein Neoantigen handelt, sind vor der ersten Applikation die DNCB-spezifischen Helferzellen nicht aktiviert und damit nur schwer infizierbar.

4.3 Abhängigkeit von DNCB-KAZ und Multitest Merieux vom Alter bei Dialyse- und LAS-Patienten

Zahlreiche Studien weisen auf eine Suppression des Immunsystems im Alter hin (1,4,14,16,29,30,31,35,51, 60,66,119,135,157,164,170,173,174).

Schon 1927 beobachtete Freund (51) bei einer tierexperimentellen Untersuchung der Tuberkulinreaktivität eine Altersabhängigkeit der allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ.

Canetti (30) stellte auch beim Menschen eine Abhängigkeit der Tuberkulinreaktivität vom Alter fest.

Roberts-Thomson (135) fand die Reaktivität gegenüber verschiedenen Recallantigenen im Alter vermindert.

Valderrabano (173) untersuchte 156 Hämodialysepatienten mit dem Multitest Merieux, wobei er eine Zunahme der Anergiehäufigkeit mit steigendem Alter feststellte.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu unseren eigenen Ergebnissen, da wir weder bei den von uns getesteten Hämodialysepatienten noch bei den LAS-Patienten eine Abnahme des Scores mit zunehmendem Alter nachweisen konnten. Auch Stoffner (162) leitete aus einer Studie an Hämodialysepatienten ab, daß der Multitest Merieux nicht altersabhängig sei.

Casavant (31) wies darauf hin, daß die DNCB-Sensibilisierbarkeit bei über 70jährigen Patienten abnimmt. Watson (176) berücksichtigte bei der DNCB-Testung von 248 Hämodialysepatienten die Altersstruktur der Probanden, ohne aber eine Veränderung der DNCB-Reaktivität in Abhängigkeit vom Alter feststellen zu können. Nach Meinung des Autors wird diese Beobachtung jedoch dadurch relativiert, daß nur wenige Testpersonen älter als 55 Jahre waren.

Bogner (14) wies für die DNCB-KAZ von Melanompatienten einen linearen Zusammenhang zwischen Alter und zellvermittelter Immunreaktion nach. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigten die Richtigkeit seiner Beobachtung.

So ist die von Bogner für Melanompatienten berechnete Regressionsgerade

$$\text{DNCB-KAZ (Tage)} = 0,165 \times \text{Alter (Jahre)} + 6 \text{ (Tage)}$$

der von uns für die Hämodialysepatienten ermittelten Geraden

$$\text{DNCB-KAZ (Tage)} = 0,2 \times \text{Alter (Jahre)} + 6,5 \text{ (Tage)}$$

sehr ähnlich.

Für die 11 von uns getesteten LAS-Patienten ließ sich die lineare Altersabhängigkeit nicht nachweisen. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, daß aufgrund der geringen Fallzahl die statistischen Schranken für einen Signifikanznachweis sehr hoch liegen.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Bei Hämodialyse- und AIDS-Patienten spielen Defekte im Bereich der zellvermittelten Immunität eine sehr wichtige Rolle. Es ist daher von großer Bedeutung, über ein einfaches, zuverlässiges und kostengünstiges Testverfahren zu verfügen, das ermöglicht, einen Defekt des zellulären Immunsystems quantitativ zu diagnostizieren.

Die in-vivo-Testung der allergischen Hautreaktion vom verzögerten Typ mit der DNCB-KAZ bringt verglichen mit den zahllosen anderen vorgeschlagenen Verfahren zur Beurteilung der zellvermittelten Immunität große Vorteile mit sich:

Im Gegensatz zu den in-vitro-Testverfahren erfaßt die DNCB-KAZ nicht nur den Funktionszustand einzelner Zellkompartimente des Immunsystems, sondern ermöglicht eine quantitative Beurteilung des Gesamtsystems am lebenden Organismus. Ferner ist die neue Methode wesentlich einfacher in der Anwendung und damit kostengünstiger als die in-vitro-Testung.

Die DNCB-KAZ ist im Gegensatz zu den meisten von anderen Autoren vorgeschlagenen in-vivo-Testverfahren sowohl hinsichtlich der Applikation als auch der Testauswertung standardisiert und somit reproduzierbar und vergleichbar.

Die bisher genannten Vorteile gelten auch für den vom Institut Merieux entwickelten Multitest Merieux. Da aber beim Multitest ausschließlich Recallantigene zur Anwendung kommen, kann nur der efferente Schenkel der zellulären Immunabwehr und das immunologische Gedächtnis beurteilt werden.

Mit der DNCB-KAZ läßt sich der aktuelle Funktionszustand von afferentem und efferentem Schenkel quantitativ beurteilen. Weitere Vorteile der DNCB-KAZ sind ihre Abhängigkeit vom Alter und ihre Unabhängigkeit vom Geschlecht. Somit läßt sich nämlich für jeden Patienten ein individuelle "Normal-KAZ" berechnen.

Mögliche Gefahren der DNCB-Anwendung, wie Mutagenität (12,68,166) und Kreuzreaktionen mit anderen Substanzen, können für die bei der DNCB-KAZ verwendeten niedrigen Konzentrationen ausgeschlossen werden (39, 68,165).

Bei den von uns untersuchten Hämodialyse- und LAS-Patienten ließen sich sowohl mit Hilfe der DNCB-KAZ als auch mittels des Multitest Merieux Defekte des zellulären Immunsystems feststellen. Die Ergebnisse korrelierten jedoch nicht miteinander, da die beiden Testverfahren unterschiedliche Phasen der Immunantwort erfassen. Es erscheint also sinnvoll für die immunologische Diagnostik bei Hämodialyse- und bei LAS-Patienten beide Testverfahren nebeneinander anzuwenden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei 36 Dauerhämodialysepatienten und 11 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom nach HIV-Infektion wurde die Dinitrochlorbenzol-Kontaktallergisierungszeit (DNCB-KAZ) bestimmt. Die DNCB-KAZ ist ein neues Verfahren zur in-vivo-Testung der zellvermittelten Immunität. Durch kontinuierliche Applikation niedriger Dosen des Neoantigens DNCB wird eine allergische Hautreaktion vom verzögerten Typ ausgelöst, wobei das Hauptaugenmerk auf der Zeitdauer von der Erstapplikation bis zum Auftreten der kontaktallergischen Reaktion liegt.

Um die Aussagekraft sowie die Vor- und Nachteile der neuen Technik besser beurteilen zu können, wurde simultan der Multitest Merieux, ein bewährtes, standardisiertes Testsystem mit 7 Recallantigenen, durchgeführt. Als statistischer Vergleichswert für die DNCB-KAZ diente die mittlere KAZ der 115 von Bogner (14) getesteten Patienten mit malignem Melanom (Kontrollgruppe).

Zur Ermittlung der DNCB-KAZ wurde initial 2 %ige DNCB-Salbe mit einem Epikutantestplaster auf einen Oberarm appliziert. Nach 2 Tagen wurde das Plaster durch ein anderes mit 0,05 %iger Salbe auf der ipsilateralen Unterarmbeugeseite ersetzt. Dieses Plaster wurde solange täglich am selben Ort erneuert, bis eine lokale Reaktion zu beobachten war. Als Kontaktallergisierungszeit wird die Zeitdauer (Tage) von der Erstapplikation bis zum Auftreten der kontaktallergischen Reaktion bezeichnet.

Für die 36 Hämodialysepatienten wurde eine mittlere KAZ von 15,5 Tagen, für die 11 LAS-Patienten eine von 10,8 Tagen ermittelt.

Bei den Hämodialysepatienten ergab sich eine statistisch signifikante lineare Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der DNCB-KAZ nach folgender Regressionsformel:

$$\text{DNCB-KAZ (Tage)} = \text{Alter (Jahre)} \times 0,2 + 6,5 \text{ (Tage)}$$

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte ein ähnlicher Zusammenhang für die LAS-Patienten nicht bewiesen werden.

Es wurde eine Abhängigkeit der DNCB-KAZ von der Dialysedauer gefunden. Die mittlere KAZ von Patienten mit einer Dialysedauer von mehr als 2 Jahren war mit 17,7 Tagen signifikant länger als die der Patienten mit kürzerer Dialysepflicht (13,1 Tage). Ferner war zu beobachten, daß sich nur die mittlere KAZ der länger dialysepflichtigen Patienten signifikant vom "Normalwert" (13,9 Tage) der 115 Melanompatienten unterschied. Die mittlere KAZ aller Dialysepatienten war mit 15,5 Tagen nicht signifikant länger als die der Melanompatienten.

Die Fähigkeit zur allergischen Hautreaktion gegenüber Neoantigenen scheint also zu Beginn einer Hämodialysebehandlung noch weitgehend erhalten zu sein und erst nach längerer Behandlung signifikant abzunehmen.

Die mittlere KAZ der 11 LAS-Patienten unterschied sich nicht signifikant vom Mittelwert der 115 Melanompatienten. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß das HIV-Virus bevorzugt aktivierte und getriggerte T-Helferzellen befällt. Da DNCB ein Neoantigen ist, und bei der DNCB-KAZ Sensibilisierungs- und Auslösereaktion unmittelbar nacheinander ablaufen, scheint den aktivierten DNCB-spezifischen Helferzellen vor ihrer Zer-

störung durch das HIV-Virus noch genügend Zeit zu bleiben, um eine normale DNCB-KAZ zu bewirken.

Die Ergebnisse des Multitest Merieux korrelierten bei beiden Patientengruppen nicht mit denen der DNCB-KAZ. Die Multitest Scores waren sowohl bei den Hämodialysepatienten als auch bei den LAS-Patienten signifikant niedriger als die Normalwerte. Eine Abhängigkeit vom Patientenalter oder von der Dialysedauer konnte nicht nachgewiesen werden.

Unsere Untersuchungen geben einen deutlichen Hinweis darauf, daß mit der DNCB-KAZ und dem Multitest Merieux zwei unterschiedliche Sequenzen der zellvermittelten Immunantwort erfaßt werden. Für eine exakte Quantifizierung des Immunstatus erscheint uns daher die simultane Anwendung beider Testverfahren sinnvoll.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adler, W.H., Nagel, J.E.: Studies on immune function in a human population. In: Immunological aspects of aging (ed: Segre D., Smith L.), Marcel Dekker, Inc., New York-Basel (1981)
2. Alcocer-Varela, J., Alarcon-Segovia, D., Abud-Mendoza, C.: Immunoregulatory circuits in the acquired immune deficiency syndrome and related complex. Production of and response to interleukins 1 and 2, NK function and its enhancement by interleukin-2 and kinetics of the autologous mixed lymphocyte reaction. Clin. Exp. Immunol. 60, 31-38 (1985)
3. Andrassy, K., Ritz, R., Sanwald, R.: Australia antigen in chronic hemodialysis. Vox. Sang. 19, 369-370 (1970)
4. Augener, W., Cohnen, G., Reuter, A., Brittinger, G.: Decrease of T-Lymphocytes during ageing. Lancet, 1, 1164 (1974)
5. Balch, H.H.: The effect of severe battle injury and of post-traumatic renal failure on resistance to infection. Ann. Surg. 142, 145-163 (1955)
6. Bandmann, H.J., Fregert, S.: Epicutantestung. Einführung in die Praxis. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982)
7. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220, 868-871 (1983)

8. Barrett, J.T.: Textbook of immunology. An introduction to immunochemistry and immunobiology.
The C.V. Mosby Company, St. Louis-Toronto-London (1983)
9. Baum, J., Cestero, R.V.M., Freeman, R.B.: Chemotaxis of the polymorphonuclear leukocyte and delayed hypersensitivity in uremia.
Kidney Int., Supplement 2, 147-153 (1975)
10. Bergmann, L., Mitrou, P.S., Demmer-Dieckmann, M., Helm, E.B., Scharrer, I.: Immunologische Veränderungen bei männlichen Homosexuellen und Patienten mit Hämophilie oder v. Willebrand-Syndrom. In: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Hrsg.: Helm, E.B., Stille, W.), Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien (1985)
11. Birkeland, S.A.: Uremia as a state of immune deficiency. Scand. J. Immunol. 5, 107-115 (1976)
12. Black, H.S., Castrow, F.F., Gerguis, J.: The mutagenicity of dinitrochlorobenzene.
Arch. Dermatol. 121, 348-349 (1985)
13. Bleumink, E., Nater, J.P., Schraffordt Koops, H., The, T.H.: A standard method for DNCB sensitization testing in patients with neoplasms. Cancer 33, 911-915 (1974)
14. Bogner, J.: Dinitrochlorbenzol-Kontaktallergisierungszeit (DNCB-KAZ) als Immunstatus-Untersuchung. Anwendung bei Personen mit malignem Melanom.
Dissertation, München (1985)
15. Borzy, M.S.: Interleukin 2 production and responsiveness in individuals with acquired immunodeficiency syndrome and the generalized lymphadenopathy syndrome.
Cell. Immunol. 104, 142-153 (1987)

16. Bösing-Schneider, R.: Age-related changes in nude spleen cell function. In: Immunology and Ageing (ed: Fabris, N.), Martinus Nijhoff Publishers, The Hague-Boston-London (1982)
17. Boulton-Jones, J.M., Vick, R., Cameron, J.S., Black, P.J.: Immune responses in uremia. Clin. Nephrol. 1, 351-360 (1973)
18. Bowen, D.L., Lane, H.C., Fauci, A.S.: Cellular immunity. In: AIDS: A basic guide for clinicians (ed: Ebbesen, P., Biggon, R.J., Melbye, M.), Munksgaard, Copenhagen (1984)
19. Bowen, D.L., Lane, H.C., Fauci, A.S.: Immunologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. Prog. Allergy 37, 207-223 (1986)
20. Bowen, D.L., Lane, H.C., Fauci, A.S.: Immunologic features of AIDS. In: AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention (ed: Devita, V.J., Rosenberg, S.A.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia-London-Mexico City-New York-St. Louis-Sao Paulo-Sydney (1985)
21. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1984)
22. Brogan, T.D.: Phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes from patients with renal failure. Br. med. J. 3, 596-599 (1967)
23. Bundesgesundheitsamt (Hrsg.): (AIDS) Das erworbene Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome bei LAV/HTLV-III-Infektionen) Ratschläge an Ärzte. Merkblatt Nr. 43, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1985)

24. Bundschuh, G., Schneeweiß, B.: Immunologie. Ein Nachschlagewerk.
Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1979)
25. Burg, G., Braun-Falco, O.: 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol-(DNCB)-Salbe zur Sensibilisierung, Testung und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102, 210-211 (1977)
26. Burg, G., Rehle, T.: Immunological work up. In: New trends in allergy (ed: Ring J., Burg, G.),
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
27. Byron, P.R., Mallick, N.P., Taylor, G.: Immune potential in human uraemia. 1. Relationship of glomerular filtration rate to depression of immune potential.
J. clin. Pathol. 29, 765-769 (1976)
28. Byron, P.R., Mallick, N.P., Taylor, G.: Immune potential in human uraemia. 2. Changes after regular haemodialysis therapy.
J. clin. Pathol. 29, 770-772 (1976)
29. Callard, R.E.: Aging of the immune system. In: Handbook of immunology in aging (ed: Makinodan, T., Kay Marguerite, M.B.),
Chemical Rubber Company Press, Inc., Boca Raton (1981)
30. Canetti, G., Lacaze, H.: Données nouvelles sur l'évolution et la signification de l'allergie tuberculinique Les grandes tendances évolutives de tuberculeux allergie et reinfection.
Ann.Inst.Pasteur Immunol. 65, 435 (1940),
zitiert nach Turk, 1967

31. Casavant, C.H., Stites, D.P.: Assessing cellular immune function. In: Handbook of immunology in aging (ed: Makinodan, T., Kay Marguerite, M.B.), Chemical Rubber Company Press, Inc., Boca Raton (1981)
32. Catalona, W.J., Taylor, P.T., Chretien, P.B.: Quantitative dinitrochlorobenzene contact sensitization in a normal population. Clin. Exp. Immunol. 12, 325-333 (1972)
33. Catalona, W.J., Taylor, P.T., Rabson, A.S., Chretien, P.B.: A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization. A clinicopathological study. N. Engl. J. Med. 286, 399-403 (1972)
34. Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P., Weiss, R.: What to call the AIDS virus ? Nature 321, 10 (1986)
35. Corberand, J., Nguyen, F., Laharrague, P., Fontanilles, A.M., Gleyzes, B., Girard, E., Senegas, C.: Polymorphonuclear functions in aging adult humans. In: Immunology and ageing (ed: Fabris N.), Martinus Nijhoff Publishers, The Hague-Boston-London (1982)
36. Dammin, G.J., Couch, N.P., Murray, J.E.: Prolonged survival of skin homografts in uraemic patients. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 967-976 (1957)
37. Daniels, J.C., Sakai, H., Remmers, A.R., Sarles, H.E., Fish, J.C., Cobb, E.K., Levin, W.C., Ritzmann, S.E.: In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uraemia: analysis and interpretation. Clin. exp. Immunol. 8, 213-227 (1971)

38. Diamondopoulos, A.A., Hamilton, D.N.H., Briggs, J.D.:
A new predictive factor for the outcome of renal
transplantation.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 15, 283-288 (1978)
39. Djawari, D., Körner, E., Haneke, E.: Kreuzallergien
nach Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol (DNCB).
Hautarzt 31, 198-202 (1980)
40. Dobbstein, H.: Immune system in uremia.
Nephron 17, 409-414 (1976)
41. Dobbstein, H., Körner, W.F., Mempel, W., Grosse-Wilde,
H., Edel, H.H.: Vitamin B6 deficiency in uremia and its
implications for the depression of immune responses.
Kidney Int. 5, 233-239 (1974)
42. Dobozin, B.S., Judson, F.N., Cohn, D.L., Penley, K.A.,
Rickmann, P.E., Blaser, M.J., Sarin, P.S., Weiss, S.H.,
Kirkpatrick, C.H.: The relationship of abnormalities of
cellular immunity to antibodies to HTLV-III in homo-
sexual men.
Cell. Immunol. 98, 156-171 (1986)
43. Ebert, E.C., Stoll, D.B., Cassens, B.J., Lipshutz, W.H.,
Hauptman, S.P.: Diminished interleukin 2 production and
receptor generation characterize the acquired immuno-
deficiency syndrome.
Clin. Immunol. Immunopathol. 37, 283-297 (1985)
44. Eilber, R.F., Nizze, J.A., Morton, D.L.: Sequential
evaluation of general immune competence in cancer
patients: correlation with clinical course.
Cancer 35, 660-665 (1975)

45. Elves, M.W., Israels, M.C.G., Collinge, M.: An assessment of the mixed leucocyte reaction in renal failure.
Lancet 1, 682-685 (1966)
46. Farmer, J.L., Gottlieb, A.A., Nishihara, T.: Inhibition of interleukin 2 production and expression of the interleukin 2 receptor by plasma from acquired immune deficiency syndrome patients.
Clin. Immunol. Immunopathol. 38, 235-243 (1986)
47. Farthing, C.F., Brown, S.E., Staughton, R., Crean, J.J., Mühlemann, M.: AIDS: Erworbenes Immundefekt Syndrom. Ein Farbatlas. Schwer Verlag, Stuttgart (1986)
48. Fass, L., Herberman, R.B., Ziegler, J.L., Kiryabwire, J.W.M.: Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells.
Lancet 1, 116-118 (1970)
49. Folks, T., Kelly, J., Benn, S., Kinter, A., Justement, J., Gold, J., Redfield, R., Sell, K.W., Fauci, A.S.: Susceptibility of normal human lymphocytes to infection with HTLV-III/LAV.
J. Immunol. 136, 4049-4053 (1986)
50. Foussereau, J., Herrmann, B., Grosshans, E., Petitjean, J., Maleville, J.: Value of a new technique of sensitization to dinitro-2,4-chlorobenzene.
Contact Dermatitis 1, 200-206 (1975)
51. Freund, J.: The influence of age on the skin sensitiveness of tuberculous guinea pigs.
J. Immunol. 13, 285-293 (1927)

52. Friedman, P.S., Moss, C., Shuster, S., Simpson, J.M.:
Quantitation of sensitization and responsiveness to
dinitrochlorobenzene in normal subjects.
Br. J. Dermatol. 109, Supplement 25, 86-88 (1983)
53. Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M., Shearer,
G.M., Kaplan, M., Haynes, B.F., Palker, T.J., Redfield,
R., Oleske, J., Safai, B., White, G., Foster, P.,
Markham, P.D.: Frequent detection and isolation of
cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with
AIDS and at risk for AIDS.
Science 224, 500-503 (1984)
54. Gatti, R.A., Good, R.A.: The immunological deficiency
diseases.
Med. Clin. North Am. 54, 281-307 (1970)
55. Gerstoft, J., Pallesen, G., Mathiesen, L., Dickmeiss,
E., Orskov Lindhardt, B., Hofmann, B., Nielsen, C.M.,
Petersen, C.S., Kroon, S.: Stages in LAV/HTLV-III
lymphadenitis. II. Correlation with clinical and
immunological findings.
Scand. J. Immunol. 25, 93-99 (1987)
56. Gluckman, J.C., Klatzmann, D., Cavaille-Coll, M.,
Brisson, E., Messiah, A., Lachiver, D., Rozenbaum, W.:
Is there correlation of T cell proliferative functions
and surface marker phenotypes in patients with acquired
immune deficiency syndrome or lymphadenopathy syndrome?
Clin. exp. Immunol. 60, 8-16 (1985)
57. Gottlieb, M.S.: AIDS in clinical practice. In: AIDS. A
basic guide for clinicians (ed: Ebbesen, P., Biggar,
R.J., Melbye, M.),
Munksgaard, Copenhagen (1984)

58. Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Peny, T.F., Wolf, R.A., Saxon, A.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired immunodeficiency.
N. Engl. J. Med. 305, 1425-1430 (1981)
59. Gottsegen, G.: Das weiße Blutbild bei Urämie.
Klin. Wochenschr. 16, 275-277 (1937)
60. Greenberg, L.J.: Aging and immune function in man: influence of sex and genetic background. In: Aging and immunity (ed: Singhal, S.K., Sinclair, N.R., Stiller, C.R.),
Elsevier/North Holland, New York-Amsterdam-Oxford (1979)
61. Grekas, D., Tsakalos, N., Giannopoulos, Z., Tourkantonis, A.: Effect of zinc treatment on cell mediated immunity of chronic renal failure patients.
Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 21, 825-842 (1984)
62. Gupta, S.: Study of activated T cells in man.
II. Interleukin 2 receptor and transferrin receptor expression on T cells and production of interleukin 2 in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex.
Clin. Immunol. Immunopathol. 38, 93-100 (1986)
63. Gurland, H.J., Brunner, F.P., v. Dehn, H., Härlen, H., Parsons, F.M., Schärer, K.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, III, 1972.
Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 10, XVII-LVII (1973)
64. Guttman, R.D., Meakins, J.L., Morehouse, D., Milne, C.: Development of anergy to delayed-type hypersensitivity antigens following renal allotransplantation.
Kidney Int. 20, 275-280 (1981)

65. Hahn, H., Kaufmann, S.H.E.: Mechanismen der Infekt-abwehr. In: Immunologie. Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
66. Hallgren, H.M., Yunis, E.J.: Immune function, immune regulation, and survival in an aging human population. In: Immunological aspects of aging (ed: Segre, D., Smith, L.), Marcel Dekker, Inc., New York-Basel (1981)
67. Hamilton, D.N.H., Watson, M.A., Briggs, J.D.: Interrelation of pretransplant cell-mediated immunity, blood transfusion, and kidney transplant survival. Transplant. Proc. 13, 194-195 (1981)
68. Happle, R.: The potential hazards of dinitrochloro-benzene. Arch. Dermatol. 121, 330-332 (1985)
69. Harboe, M., Natvig, J.B.: Medizinische Immunologie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1981)
70. Helm, E.B.: Human immunodeficiency virus HIV-infection. Epidemiologie, Übertragungsmodus, klinisches Bild. In: AIDS: Diagnose, Epidemiologie, Klinik, Therapie, Pathologie -eine Synopsis- (Hrsg.: Klietmann, W.), Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, (1987)
71. Helm, E.B., Marx, E., Elbert, M., Bergmann, L., Mitrou, P., Stille, W.: Klinik und Verlauf des Lymphadenopathie-Syndroms (LAS) und des Acquired-Immune-Deficiency-Syndroms (AIDS) bei Patienten aus dem Frankfurter Raum. In: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Hrsg.: Helm, E.B., Stille, W.), Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien (1985)

72. Huber, H., Pastner, D., Dittrich, P., Braunsteiner, H.:
In vitro reactivity of human lymphocytes in uraemia - a
comparison with the impairment of delayed
hypersensitivity.
Clin. exp. Immunol. 5, 75-82 (1969)
73. Hume, D.M., Merrill, J.P., Miller, B.F., Thorn, G.W.:
Experiences with renal homotransplantation in the human:
report of nine cases.
J. clin. Invest. 32, 327-382 (1954)
74. Institut Merieux: Multitest Merieux. Standardisierter
Hauttest zur Bestimmung der zellvermittelten Immunität.
Institut Merieux, Norderstedt (1985)
75. Jäger, L., Ambrosius, H., Pasternak, G., Sönnichsen, N.,
Zschesche, W.: Klinische Immunologie und Allergologie.
Teil I.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1983)
76. Jensson, O.: Observations on the leucocyte blood picture
in acute uraemia.
Brit. J. Haemat., 4, 422-427 (1958)
77. Kalden, J.R.: Funktionsprüfungen des Immunsystems.
Internist 20, 465-474 (1979)
78. Kalish, R.S., Schlossman, S.F.:
The T4 lymphocyte in AIDS.
N. Engl. J. Med. 313, 112-113 (1985)
79. Kasakura, S., Lowenstein, L.: The effect of uremic blood
on mixed leukocyte reactions and on cultures of
leukocytes with phytohemagglutinin.
Transplantation 5, 283-289 (1967)

80. Kerman, R.H., Floyd, M., Van Buren, C.T., Kahan, B.D.: Improved allograft survival of strong immune responder-high risk recipients with adjuvant antithymocyte globulin therapy.
Transplantation 30, 450-454 (1980)
81. Klatzmann, D., Barre-Sinoussi, F., Nugeyre, M.T., Dauguet, C., Vilmer, E., Griscelli, C., Brun-Vezinet, F., Rouzioux, C., Gluckman, J.C., Chermann, J.-C., Montagnier, L.: Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes.
Science 225, 59-63 (1984)
82. Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J.-C., Montagnier, L.: T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV.
Nature 312, 767-768 (1984)
83. Klein, R.S., Harris, C.A., Butkus Small, C., Moll, B., Lesser, M., Friedland, G.H.: Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome.
N. Engl. J. Med. 311, 354-358 (1984)
84. Klietmann, W.: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefekt Syndrom). In: AIDS: Diagnose, Epidemiologie, Klinik, Therapie, Pathologie -eine Synopsis- (Hrsg.: Klietmann, W.), Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1987)
85. Knop, J.: Immunologische Grundlagen des allergischen Kontaktekzems.
Hautarzt 35, 617-622 (1984)

86. Kristensen, T., Grunnet, N., Hansen, H.E., Fjeldborg, O., Steen Olsen, T., Kissmeyer-Nielsen, F.:
Immunological diagnosis of rejection in human renal allotransplanted patients - a prospective study.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 14, 313-320 (1977)
87. Kroegel, C.: Immunserologische Diagnostik des erworbenen Immundefektsyndroms.
Zentralbl. Haut- Geschlechtskrankheiten 152, 914 (1986)
88. Krohn, K., Rankl, A., Antonen, J., Valle, S.-L., Suni, J., Vaheri, A., Saxinger, C., Gallo, R.C: Immune functions in homosexual men with antibodies to HTLV-III in Finland.
Clin. exp. Immunol. 60, 17-24 (1985)
89. Krueger, G.R.F.: Klinische Immunpathologie.
Kohlhammer Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln-Mainz (1985)
90. Krueger, G.R.F., Ostmeier, H.F., Ramon, A., Koch, B., Raftery, B.: Immunpathologie der LAV/HTLV-III-Infektion.
In: AIDS: Neuere Erkenntnisse (Hrsg.: Steigleder, G.K.), Grosse Verlag, Berlin (1986)
91. Lane, H.C., Masur, H., Edgar, L.C., Whalen, G., Rook, A.H., Fauci, A.S.: Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
N. Engl. J. Med. 309, 453-458 (1983)
92. Lane, H.C., Depper, J.M., Greene, W.C., Whalen, G., Waldmann, T.A., Fauci, A.S.: Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition.
N. Engl. J. Med. 313, 79-84 (1985)

93. Langhoff, E., Hoffmann, B., Odum, N., Ladefoged, J., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A.: Kinetic analysis of interleukin 2 (IL-2) production and expression of IL-2 receptors by Uraemic and normal lymphocytes. Scand. J. Immunol. 25, 29-36 (1987)
94. Langhoff, E., Ladefoged, J.: Improved lymphocyte transformation in vitro of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 20, 230-235 (1983)
95. Lenhard, V.: Transplantationsimmunologie. In: Immunologie.Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
96. Leski, M., Grivaux, C., Corouce-Pauty, AM.: Australia antigen in hemodialysis and renal transplantation units. Vox. Sang. 19, 359-36 (1970)
97. Lipscomb, H.L.: The immunology of AIDS. In: Understanding AIDS: a comprehensive guide (ed: Gong, V.), Cambridge University Press (1985)
98. London, W.T., Difiglia, M., Sutnick, A.I., et al.: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit: Australia antigen and difference in host response. N. Engl. J. Med. 281, 571-578 (1969)
99. Madl, W., Schmidt, P., Kotzaurek, R., Honetz, N.: Lymphozytenstimulierbarkeit bei chronisch intermittierender Hämodialyse. Wien. klin. Wochenschr. 49, 893-894 (1971)

100. Malaviya, A.N., Kumar, R., Kathpalia, S.C., Malhotra, K.K.: Non-specific cellular and specific cell-mediated immunological responsiveness in chronic renal failure. *Indian J. Med. Res.* 61, 1194-1199 (1973)
101. Mannick, J.A., Powers, J.H., Mithoefer, J., Ferrebee, J.W.: Renal transplantation in azotemic dogs. *Surgery* 47, 340-345 (1960)
102. Margolick, J.B., Volkman, D.J., Lane, H.C., Fauci, A.S.: Clonal analysis of T lymphocytes in the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for an abnormality affecting individual helper and suppressor T cells. *J. Clin. Invest.* 76, 709-715 (1985)
103. Masur, H., Michelis, M.A., Greene, J.B., Onorato, I., Vande Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S.: An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 305, 1431-1438 (1981)
104. McDougal, J.S., Kennedy, M.S., Sligh, J.M., Cort, S.P., Mawle, A., Nicholson, J.K.A.: Binding of HTLV-III/LAV to T4+ T cells by a complex of the 110K viral protein and the T4 molecule. *Science* 231, 382-385 (1986)
105. McDougal, J.S., Mawle, A., Cort, S.P., Nicholson, J.K.A., Cross, G.D., Scheppeler-Campbell, J.A., Hicks, D., Sligh, J.: Cellular tropism of the human retrovirus HTLV-III/LAV. I. Role of T cell activation and expression of the T4 antigen. *J. Immunol.* 135, 3151-3162 (1985)

106. McIntosh, J., Hansen, P., Ziegler, J., Penny, R.:
Defective immune and phagocytic functions in uraemia
and renal transplantation.
Int. Arch. Allergy appl. Immunol. 51, 544-559 (1976)
107. Metroka, C.E., Cunningham-Rundles, S., Pollack, M.S.,
Sonnabend, J.A., Davis, J.M., Gordon, B., Fernandez,
R.D., Mouradian, J.: Generalized lymphadenopathy in
homosexual men.
Ann. Intern. Med. 99, 585-591 (1983)
108. Milne, C.A., Guttman, R.D., Meakins, J.L.: Short-term
implications of delayed-type hypersensitivity responses
in renal transplant recipients.
Transplant. Proc. 14, 673-675 (1982)
109. Montagnier, L.: Lymphadenopathy associated virus: its
role in the pathogenesis of AIDS and related diseases.
Prog. Allergy 37, 46-64 (1986)
110. Montagnier, L., Gruest, J., Chamaret, S., Dauguet, C.,
Axler, C., Guetard, D., Nugeyre, M.T., Barre-Sinoussi,
F., Chermann, J.-C., Brunet, J.B., Klatzmann, D.,
Gluckman, J.C.: Adaptation of lymphadenopathy
associated virus (LAV) to replication in EBV-
transformed B lymphoblastoid cell lines.
Science 225, 63-66 (1984)
111. Montgomerie, J.Z., Kalmanson, G.M., Guze, L.B.:
Renal failure and infection.
Medicine 47, 1-32 (1968)
112. Morrison, A.B., Maness, K., Tawes, R.: Skin homograft
survival in chronic renal insufficiency.
Arch. Pathol. 75, 139-143 (1963)

113. Murray, J.L., Hersh, E.M., Reuben, J.M., Gwyneth Munn, C., Mansell, P.W.A.: Abnormal lymphocyte response to exogenous interleukin-2 in homosexuals with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex (ARC).
Clin. exp. Immunol. 60, 25-30 (1985)
114. Nakhla, L.S., Goggin, M.J.: Lymphocyte transformation in chronic renal failure.
Immunology 24, 229-235 (1973)
115. Nelson, D.S., Penrose, J.M.: Macromolecular inhibitor of lymphocyte transformation in serum from patients with chronic renal failure.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 51, 259-262 (1973)
116. Newberry, W.M., Sanford, J.P.: Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum.
J. Clin. Invest. 50, 1262-1271 (1971)
117. Nicholson, J.K.A., McDougal, J.S., Spira, T.J., Cross, G.D., Jones, B.M., Reinherz, E.L.: Immunoregulatory subsets of the T helper and T suppressor cell population in homosexual men with chronic unexplained lymphadenopathy.
J. Clin. Invest. 73, 191-201 (1984)
118. Opelz, G., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: Identification of unresponsive kidney-transplant recipients.
Lancet 1, 868-871 (1972)
119. Paul, W.E.: Aging and immunity: summary and perspectives. In: Aging and Immunity (ed: Singhal, S.K., Sinclair, N.R., Stiller, C.R.), Elsevier/North Holland, New York-Amsterdam-Oxford (1979)

120. Polak, L.: Immunological aspects of contact sensitivity.
An experimental study.
Karger-Verlag, Basel-New York (1980)
121. Popovic, M., Sarngadharan, M.G., Read, E., Gallo, R.C.:
Detection, isolation and continuous production of
cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with
AIDS and pre-AIDS.
Science 224, 497-500 (1984)
122. Prince, H.E., Kermani-Arab, V., Fahey, J.L.: Depressed
interleukin 2 receptor expression in acquired immune
deficiency and lymphadenopathy syndromes.
J. Immunol. 133, 1313-1317 (1984)
123. Przybilla, B., Burg, G., Thieme, C.: Dinitrochloro-
benzene contact allergy time (DNCB-CAT) - a new model
for quantitative evaluation of cellular immunity.
Arch. Dermatol. Res. 273, 187 (1982)
124. Przybilla, B., Burg, G., Thieme, C.: Evaluation of the
immune status in vivo by the 2,4-dinitro-1-chlorobenzene
contact allergy time (DNCB-CAT).
Dermatologica 167, 1-5 (1983)
125. Quadracci, L.J., Ringden, O., Krzymanski, M.: The effect
of uremia and transplantation on lymphocyte subpopula-
tions. Kidney Int. 10, 179-184 (1976)
126. Ragona, G., Sirianni, M.C., Soddu, S., Vercelli, B.,
Sebastiani, G., Piccoli, M., Aiuti, F.: Evidence for
disregulation in the control of Epstein-Barr virus
latency in patients with AIDS-related complex.
Clin. exp. Immunol. 66, 17-24 (1986)
127. Ramm, B., Hofmann, G.: Biomathematik.
Enke Verlag, Stuttgart (1982)

128. Rehle, T.: Der Wert des Immunstatus in der Dermatologie.
Dissertation, München (1982)
129. Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G., Schlossman, S.F.: Further characterization of the human inducer T cell subset defined by monoclonal antibody.
J. Immunol. 123, 2894-2896 (1979)
130. Reis, H.E., Heimsoth, V.H., Hirche, H., Eitelhuber, U.: Über den Einfluß der chronisch intermittierenden Hämodialyse auf den cellulären Immunmangel bei terminaler Niereninsuffizienz.
Klin. Wochenschr. 52, 437-443 (1974)
131. Remy, W., Stüttgen, G.: Die DNCB-Sensibilisierung beim Menschen in analytischer Sicht.
Z. Haut-Geschl.Kr. 47, 361-364 (1972)
132. Resch, K.: Zelluläre Immunreaktionen. In: Immunologie: Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
133. Resch, K., Gemsa, D.: Immunsystem. In: Immunologie: Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
134. Riis, P., Stougaard, J.: The peripheral blood leukocytes in chronic renal insufficiency.
Dan. Med. Bull. 6, 85 (1959)
135. Roberts-Thomson, I.C., Whittingham, S., Youngchaiyud, U., MacKay, I.R.: Ageing, immune response, and mortality.
Lancet 2, 368-370 (1974)

136. Rolley, R.T., Sterioff, S., Parks, L.C., Williams, G.M.:
Delayed cutaneous hypersensitivity and human renal
allotransplantation.
Transplant. Proc. 9, 81-83 (1977)
137. Rolley, R.T., Widman, D.G., Parks, L.C., Sterioff, S.,
Williams, G.M.: Monitoring of responsiveness in
dialysis-transplant patients by delayed cutaneous
hypersensitivity tests.
Transplant. Proc. 10, 505-507 (1978)
138. Roses, D.F., Campion, J.F., Harris, M.N., Gumport, S.L.:
Malignant Melanoma. Delayed hypersensitivity skin
testing.
Arch. Surg. 114, 35-38 (1979)
139. Roumiantzeff, M., Anderson, C.T., Jacquet, P., Kniker,
W.T.: New in vivo methods to assay delayed cutaneous
hypersensitivity.
Transplant. clin. Immunol. 10, 297-306 (1978)
140. Sanwald, R., Ritz, E., Rapp, W., Andrassy, K.,
Kommerell, B.: SH-Antigen bei Dauerdialyse-Patienten.
Dtsch. Med. Wochenschr. 95, 253-256 (1970)
141. Sattentau, Q.J., Dalglish, A.G., Weiss, R.A., Beverley,
P.C.L.: Epitopes of the CD4 antigen and HIV infection.
Science 234, 1120-1123 (1986)
142. Schaadt, M.: Thrombozytopenie und LAV/HTLV-III-Infektion.
In: AIDS: Neuere Erkenntnisse (Hrsg.: Steigleder, G.K.),
Grosse Verlag, Berlin (1986)
143. Scheurlen, P.G., Baake, M., Frey, N., Moers, P.,
Sieberth, G.: Über Immunsuffizienz bei chronischen,
urämischen Nierenerkrankungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 94, 17-23 (1969)

144. Schmolke, B.: Eiweißanalytische und immunologische Nachweisverfahren. In: Immunologie. Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
145. Schmolke, B., Vorlaender, K.-O.: Standardtechniken zur Bestimmung zellulärer Immunreaktionen. In: Immunologie. Grundlagen-Klinik-Praxis (Hrsg.: Vorlaender, K.-O.), Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1983)
146. Schoeppe, W.: Klinische Probleme beim dauer-dialysierten Patienten.
Med. Klin. 77, 458-460 (1982)
147. Seigler, H.F., Shingleton, W.W., Metzgar, R.S., Buckley, C.E., Bergoc, P.M., Miller, D.S., Fetter, B.F., Phaup, M.B.: Non-specific and specific immunotherapy in patients with melanoma.
Surgery 72, 162-174 (1972)
148. Selbmann, H.K., Kerek, H.: Hewlett-Packard-Statistik-Bibliothek des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Medizinischen Fakultät der LMU München.
149. Selroos, O., Pasternack, A., Virolainen, M.: Skin test sensitivity and antigen-induced lymphocyte / transformation in uraemia.
Clin. exp. Immunol. 14, 365-370 (1973)
150. Sengar, D.P.S., Rashid, A., Harris, J.E.: In vitro cellular immunity and in vivo delayed hypersensitivity in uremic patients maintained on hemodialysis.
Int. Arch. Allergy 47, 829-838 (1974)

151. Sengar, D.P.S., Rashid, A., Harris, J.E.: In vitro reactivity of lymphocytes obtained from uraemic patients maintained by haemodialysis.
Clin. exp. Immunol. 21, 298-305 (1975)
152. Sharma, B., Gupta, S.: Antigen-specific primary cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complexes (ARC).
Clin. exp. Immunol. 62, 296-303 (1985)
153. Shearer, G.M., Bernstein, D.C., Tung, K.S.K., Via, C.S., Redfield, R., Salhuddin, S.Z., Gallo, R.C.: A model for the selective loss of major histocompatibility complex self-restricted T cell immune responses during the development of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
J. Immunol. 137, 2514-2521 (1986)
154. Silk, M.R.: The effect of uremic plasma on lymphocyte transformation.
Invest. Urol. 5, 195-198 (1967)
155. Smiddy, F.G., Burwell, R.G., Parsons, F.M.: The effect of acute uraemia upon the survival of skin homografts. The influence of uraemia upon certain aspects of lymph-node reactivity.
Br. J. Surg. 48, 328-333 (1960)
156. Smith, M.G.M., Eddleston, A.L.W.F., Dominguez, J.A., Evans, D.B., Bewick, M., Williams, R.: Changes in leucocyte migration after renal transplantation.
Br. Med. J. 4, 275-278 (1969)
157. Smith, M.A., Evans, J., Steel, C.M.: Age-related variation in proportion of circulating T cells.
Lancet 2, 922-924 (1974)

158. Solbach, W., Röllinghoff, M., Wagner, H.: Die Rolle von Interleukin-2 bei der Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten.
Klin. Wochenschr. 61, 67-75 (1983)
159. Souhami, R.L., Smith, J., Bradfield, J.W.B.: The effect of uraemia on organ graft survival in the rat.
Br. J. exp. Pathol. 54, 183-191 (1973)
160. Spitler, L.E., Littooy, F.N., Sagebiel, R.W.: Cellular immunity in patients with malignant melanoma and their household contacts.
Cancer Immunol. Immunother. 2, 69-76 (1977)
161. Stahl, R.E., Friedman-Kien, A., Dubin, R., Marmor, M., Zolla-Pazner, S.: Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma.
Am. J. Med. 73, 171-178 (1982)
162. Stoffner, D., Castro, L.A., Habersetzer, R., Hillebrand, G., Land, W.: Prognosis of cadaveric renal transplantation using a delayed cutaneous sensibility test (DCS) in dialysis patients. Abstracts international symposium on relevant immunological factors in clinical kidney transplantation, Heidelberg, 80 (1985)
163. Stoloff, I.L., Stout, R., Myerson, R.M., Havens, W.P.: Production of antibody in patients with uremia.
N. Engl. J. Med. 259, 320-323 (1958)
164. Strelkauskas, A.J., Andrew, J.A., Hallgren, H.M., Yunis, E.J.: Autoantibodies to a regulatory T-cell subset in human aging. In: Immunological aspects of aging (ed: Segre, D., Smith, L.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel (1981)

165. Strick, R.A.: Lack of cross-reaction between DNCB and chloramphenicol.
Contact Dermatitis 9, 484-487 (1983)
166. Summer, K.-H, Göggelmann, W.: 1-chloro-2,4-dinitro-benzene depletes glutathione in rat skin and is mutagenic in salmonella typhimurium.
Mutat. Res. 77, 91-93 (1980)
167. Thatcher, N., Palmer, M.K., Gasiunas, N., Crowther, D.: Lymphocyte function and response to chemo-immunotherapy in patients with metastatic melanoma.
Br. J. Cancer 36, 751-762 (1977)
168. Touraine, J.L., Fagalde, H., Lefrancois, N.: Delayed hypersensitivity skin reactions in patients on hemodialysis.
Transplant. clin. Immunol. 10, 307 (1978)
169. Touraine, J.L., Touraine, F., Revillard, J.P., Brochier, J., Traeger, J.: T-lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency.
Nephron 14, 195-208 (1975)
170. Turk, J.L.: Delayed hypersensitivity.
North-Holland Publishing Company, Amsterdam (1967)
171. Turner, G.C., Bruce White, G.B.: S.H. antigen in haemodialysis-associated hepatitis.
Lancet 2, 121-124 (1969)

172. Valderrabano, F., Anaya, F., Perez-Garcia, R., Jofre, R., Sanchez Heras, M.: Delayed type hypersensitivity (DTH) as a predictive factor for the outcome of renal transplantation.
Abstracts international symposium on relevant immunological factors in clinical kidney transplantation, Heidelberg, 81 (1985)
173. Valderrabano, F., Anaya, F., Perez-Garcia, R., Olivas, E., Vasconez, F., Jofre, R.: Transfusion-induced anergy: skin test as an index for pretransplant transfusions.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 20, 338-348 (1983)
174. Walford, R.L.: The immunologic theory of aging.
Munksgaard, Copenhagen (1969)
175. Watson, M.A., Briggs, J.D., Diamandopoulos, A.A., Hamilton, D.N.H.: Endogenous cell-mediated immunity, blood transfusion, and outcome of renal transplantation.
Lancet 2, 1323-1326 (1979)
176. Watson, M.A., Hamilton, D.N.H., Briggs, J.D., Macpherson, S.G., Tsakiris, D.: Cell-mediated immunity during RDT and the outcome of transplantation.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 18, 387-393 (1981)
177. Weesbach, H.W., Lischka, G., Tritsch, H.: Fähigkeit zur Spätreaktion bei Patienten mit malignem Melanom.
Arch. Derm. Forsch. 245, 346-352 (1972)
178. Weimann, D.: 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol-Kontaktallergiezeit (DNCB-Kaz) des Meerschweinchens. Ein tierexperimentelles Modell zur epikutanen Testung des Immunstatus. Dissertation, München (1985)

179. Wilson, W.E.C., Kirkpatrick, C.H., Talmage, D.W.:
Suppression of immunologic responsiveness in uremia.
Ann. Intern. Med. 62, 1-14 (1965)
180. Ziegler, J.L., Lewis, M.G., Luyombya, J.M.S.,
Kiryabwire, J.W.M.: Immunologic studies in patients
with malignant melanoma in Uganda.
Br. J. Cancer 23, 729-734 (1969)

7 ANHANG

I. Informationsblatt zur Untersuchung des Immunstatus mit der DNCB-KAZ und dem Multitest Merieux

Die bei Ihnen vorgesehene Untersuchung erfolgt in Abstimmung mit dem Transplantationszentrum Großhadern und soll Erkenntnisse über Ihre Abwehrlage hinsichtlich einer Transplantation liefern.

Sie gliedert sich in zwei Teile:

1 . Der MERIEUX-TEST

Ihnen werden mit einem Stempel gleichzeitig 8 Substanzen auf die Haut des linken Oberarms aufgetragen. Die meisten Menschen sind mit einigen oder allen dieser Substanzen bereits einmal in Berührung gekommen und sollten normalerweise Abwehrkräfte dagegen entwickelt haben.

An den Teststellen tritt jeweils eine kleine runde Rötung auf. Anhand der Größe und Anzahl dieser Rötungen (Registrierung nach 48 Stunden) lassen sich Rückschlüsse auf die Stärke der körpereigenen Abwehrkräfte ziehen.

2 Der DNCB-KAZ-TEST

DNCB (Dinitrochlorbenzol) ist eine Substanz, die in der Natur nicht vorkommt. Beim Auftragen von DNCB-Salbe auf die Haut entwickeln alle Menschen mit einer normal funktionierenden körpereigenen Abwehr eine Hautreaktion. Diese besteht in einer Rötung (evtl. Juckreiz) der behandelten Hautpartie. Der Zeitraum bis zum Auftreten dieser Veränderung gibt Auskunft über den Zustand Ihres Abwehrsystems und wird Kontaktallergiezeit (KAZ) genannt.

DURCHFÜHRUNG:

Sie erhalten am rechten Oberarm ein Testpflaster mit 2%iger DNCB-Salbe aufgeklebt. Nach 2 Tagen wird dieses durch ein anderes mit 0,05%iger Salbe auf den Unterarm ersetzt. Dieses Pflaster muß täglich von Ihnen gewechselt werden.

Dabei geben Sie aus der Ihnen mitgegebenen Spritze ein etwa glasstecknadelkopfgroßes Stück Salbe auf das Pflaster.

Die behandelte Stelle muß stets gut durch das Pflaster abgedeckt sein und darf nicht mit Wasser in Berührung kommen.

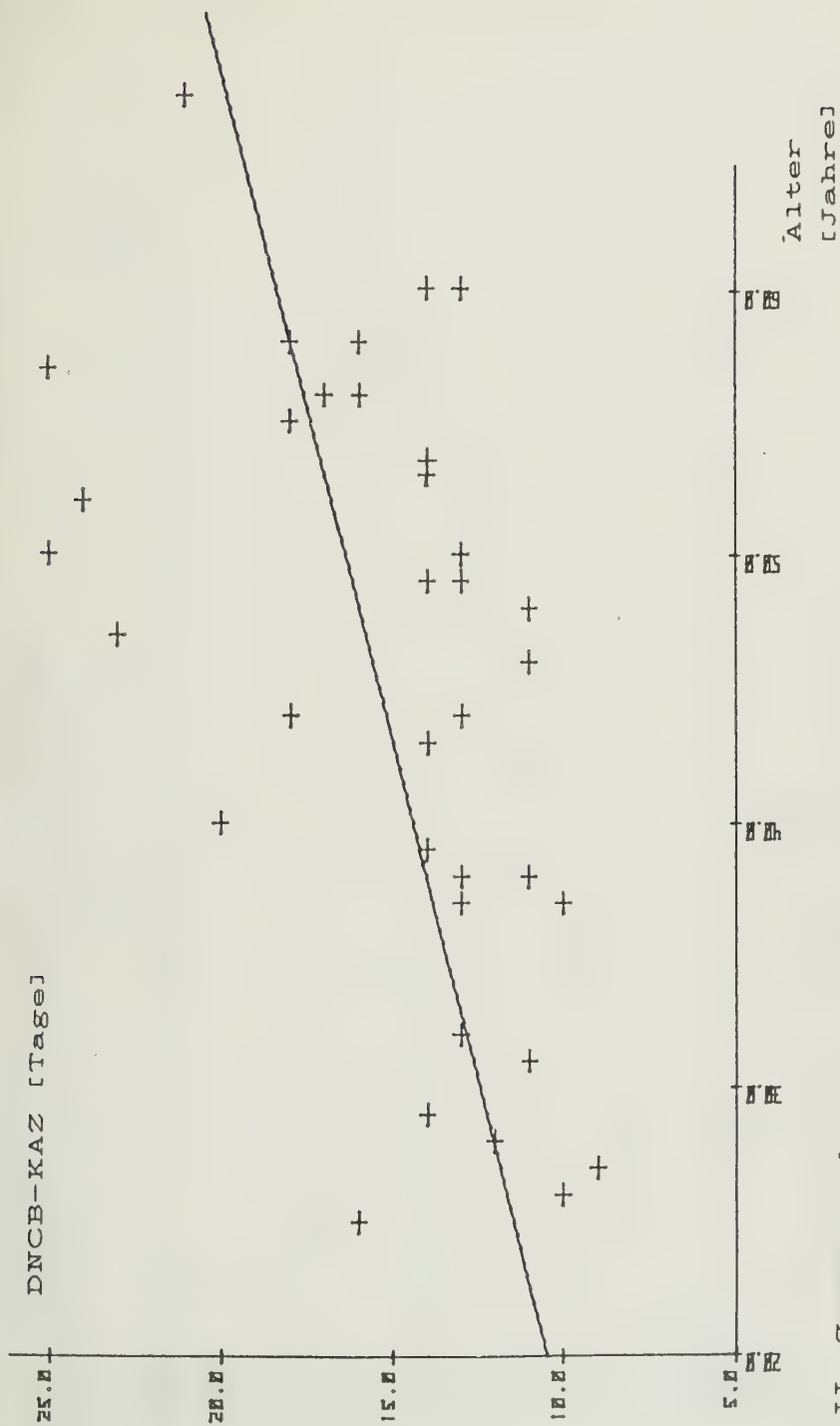
(Waschen des Arms jeweils täglich kurz vor dem Pflasterwechseln !)

Bemerken Sie eine Reaktion (Rötung, deutlicher Juckreiz) in dem behandelten Feld (nach ca 1-3 Wochen), dann setzen Sie sich bitte umgehend mit uns in Verbindung. Tel.: 5397-626

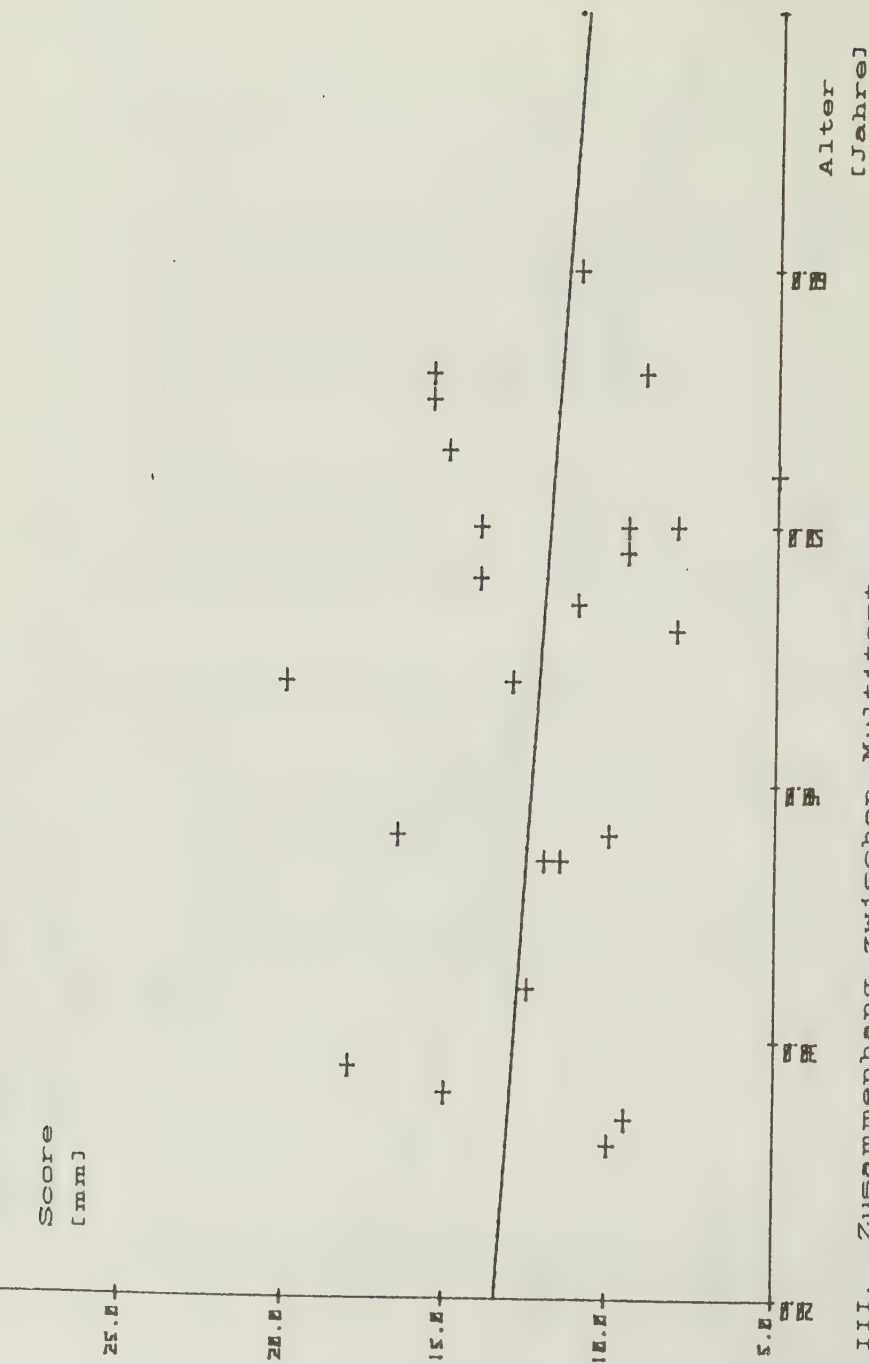
(Fr. Ebmeyer). Sollte Ihnen dies nicht möglich sein, muß die Behandlung nach Auftreten einer deutlichen Rötung abgebrochen werden (Abnahme des Pflasters). Notieren Sie dann bitte Art der Reaktion sowie Datum und Uhrzeit des Auftretens.

Da es sich bei DNCB um eine in höherer Konzentration oder an Schleimhäuten unmittelbar reizende Substanz handelt, sind folgende Punkte zu beachten:

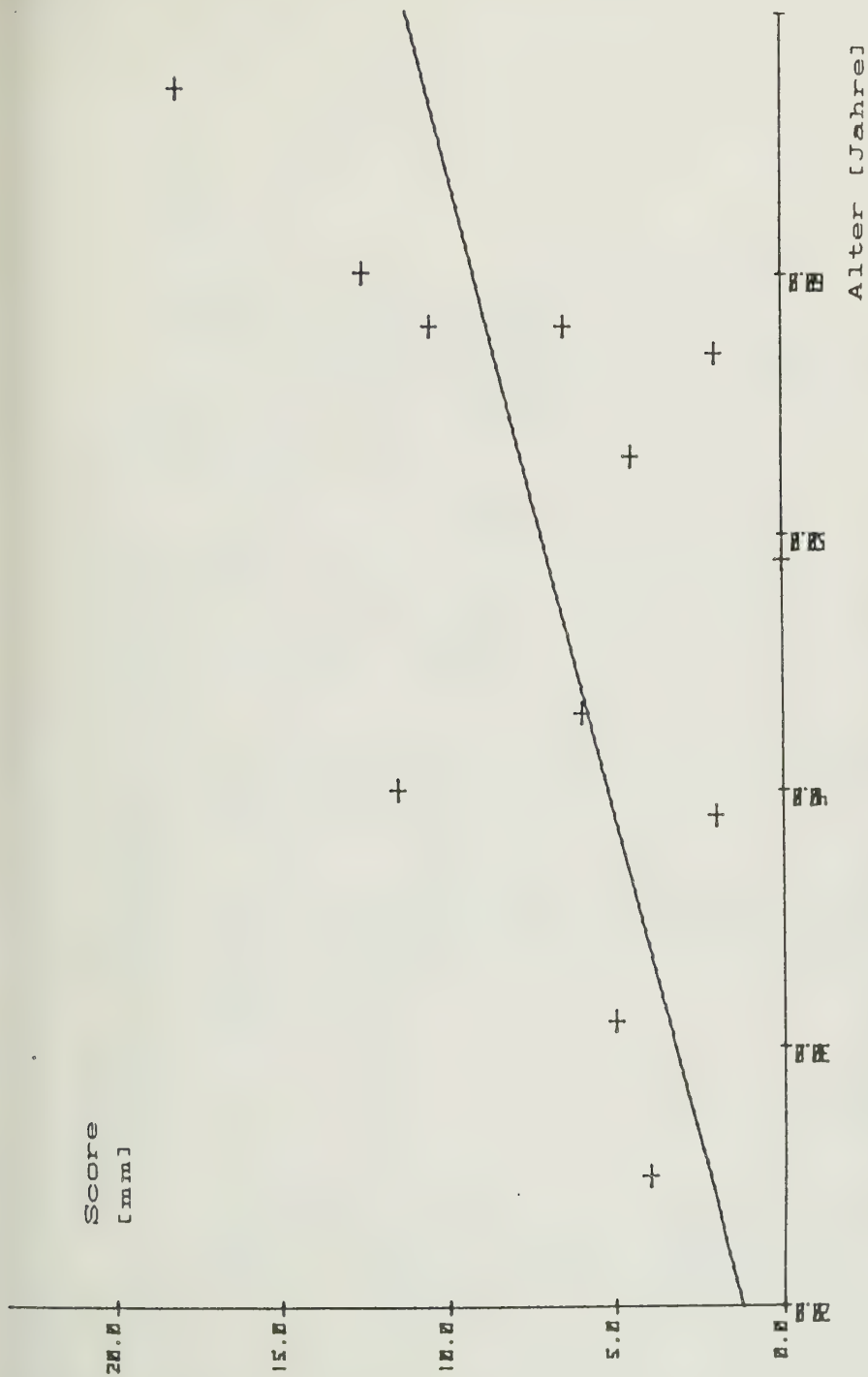
1. Substanz nur mit dem beigegebenen Plaster, nicht mit den Fingern auf die behandelte Hautstelle auftragen;
2. falls Salbe auf andere Hautbereiche gelangt, mit viel Wasser und Seife abwaschen;
3. Schleimhäute und Augen nicht mit der Salbe in Berührung bringen;
4. Salbe vor Kindern sichern;
5. behandeltes Hautareal stets sicher verpflastert halten.



II. Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ und Alter (Regressionsgerade) bei 36 Hämodialysepatienten



III. Zusammenhang zwischen Multitest-Score und Alter (Regressionsgerade) bei 24 männlichen Dialysepatienten



IV. Zusammenhang zwischen Multitest-Score und Alter (Regressionsgerade) bei 12 weiblichen Dialysepatienten

DNCB-KAZ
[Tage]

25.0

20.0

15.0

10.0

5.0

0.0

+

+

+

+

+

+

+

+

Alter

[Jahre]

18

15

12

8

V. Zusammenhang zwischen DNCB-KAZ
und Alter (Regressionsgerade) bei 11
Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Burg für die Überlassung des interessanten Themas.

Bei auftauchenden Schwierigkeiten stand er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung und beantwortete mir (als Zahnmediziner!) mit großer Geduld selbst die "dümsten" medizinischen Fragen.

Mein Dank gilt auch allen Ärzten und Schwestern der Kuratorien für Heimdialyse in München-Harlaching und M.-Schwabing. Ganz besonders möchte ich den Oberärzten der beiden Dialysezentren, Herrn Dr. Segerer (Harlaching) und Herrn Dr. Herrmann (Schwabing), für die wertvolle Unterstützung danken.

Frau Dr. Fröschl danke ich für die praktische Durchführung der Testungen bei den LAS-Patienten im Rahmen der ambulanten Betreuung dieser Patienten.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Dr. Schreiber (ISB) für die statistische Beratung, bei Schwester Lani für die Beschaffung der Materialien und bei Frau Ebmeyer für den Telefondienst.

LEBENS LAUF

Am 4. Juni 1962 wurde ich, Ludwig Aichner, als Sohn des Landwirts Ludwig Aichner und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Haslbeck, in Reisbach, Kreis Dingolfing-Landau geboren.

1968 wurde ich an der Grundschule in Steinberg eingeschult.
1970 erfolgte der Übertritt an das Johannes-Turmair-Gymnasium in Straubing. Dort legte ich im Jahr 1981 das Abitur ab.
Vom 1. Juli 1981 bis 9. Dezember 1981 leistete ich einen Teil meines Grundwehrdienstes ab.

Zum Wintersemester 1981/82 nahm ich als Stipendiat der Bayerischen Begabtenförderung das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf.
1982 absolvierte ich dort die naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung, 1984 die zahnärztliche Vorprüfung und 1987 die zahnärztliche Prüfung.
Im Februar 1987 wurde mir die Approbation als Zahnarzt erteilt.

Seit August 1987 leiste ich den Rest meines Grundwehrdienstes als Stabsarzt in Hessisch Lichtenau ab.

